



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**“Comparación de los parámetros de control de calidad
fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos
innovadores y multifuente de benzodiazepinas
disponibles en el mercado peruano”**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e

Investigación en Salud

AUTOR

Lennin Roswell RODRIGUEZ SAAVEDRA

ASESOR

Dra. Zoila Rosa MORENO GARRIDO

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Rodriguez L. Comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiacepinas disponibles en el mercado peruano [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2020.

Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor	0000-0001-8377-6434
DNI o pasaporte del autor	70374721
Código ORCID del asesor	0000-0001-6071-5241
DNI o pasaporte del asesor	07033295
Grupo de investigación	“—”
Agencia financiadora	AUTOFINANCIADO
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	PROVINCIA DE LIMA –PERÚ: COORDENADAS 12°03'30"S 77°05'28"O
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019
Disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.00



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado
Sección Maestría

ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 10 días del mes de diciembre del año dos mil veinte siendo las 11:00 am, bajo la presidencia del Dr. Yovani Martin Condorhuaman Figueroa con la asistencia de los Profesores: Mg. Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo (Miembro), Mg. Luis Clever Arias Caycho (Miembro), y la Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido (Asesora); el postulante al Grado de Magíster en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Farmacia y Bioquímica, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CONTROL DE CALIDAD FISICOQUÍMICO Y BIOFARMACÉUTICO ENTRE COMPRIMIDOS INNOVADORES Y MULTIFUENTE DE BENZODIACEPINAS DISPONIBLES EN EL MERCADO PERUANO”** con el fin de optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 18**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** al postulante **LENNIN ROSWELL RODRIGUEZ SAAVEDRA**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo la **12:15 pm**, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Mg. Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo
Profesor Asociado
Miembro

Mg. Luis Clever Arias Caycho
Profesor Asociado
Miembro



Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido
Profesora Auxiliar
Asesora

Dr. Yovani Martin Condorhuaman Figueroa
Profesor Principal
Presidente

DEDICATORIA

A mis padres Javier Rodriguez y Ana Saavedra, por ser las personas más maravillosas del mundo, quienes han inculcado en mí los más nobles valores, me han entregado el invaluable tesoro de la educación, y quienes con su inagotable amor, han hecho de mí un hombre de bien, lleno de buenos sentimientos y fiel reflejo de su entrega y dedicación.

A mis hermanos Milagritos, Roann y Javier, gracias porque mantenemos vivos los sentimientos de amor y cercanía a pesar de las distancias.

A mis sobrinos, Isabella Sophía y Gustavo Andrés que son la chispa pura de alegría en mi alma, los amo.

A todos mis abuelos, tíos, primos, Carmen y Roger, por ser la esencia misma del apoyo familiar incondicional.

Lennin Rodriguez Saavedra

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi luz, mi fuerza y mi razón de ser.

A la Dra. Zoila Moreno Garrido, por ser una excelente formadora en el aula de clases, por permitirme acercarme al mundo de la investigación durante mi asesoría, por darme la oportunidad de iniciar y sobre todo culminar otro gran paso de mi vida profesional, y por ser un apoyo infranqueable en todo mi proceso de graduación, siendo guía, líder y formadora, además de cercana, presta y solidaria. Gracias Doctora, porque, en definitiva, usted siempre ha confiado en mí. Le estaré eternamente agradecido.

A los grandes amigos que conseguí durante este proceso Alberto Caycho, Miriam Venegas, Iván García, Gladys Reyes y Milagros Sayaverdi, compañeros de batalla, honestos consejeros, y con quienes he compartido los más bonitos momentos de esta etapa. Muchachos, profundamente les digo, los quiero de todo corazón.

Al Dr. Pedro Alva Plasencia, por su apoyo incondicional con el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo; que fue parte fundamental para la culminación de esta tesis.

A todos los profesores que durante estos 2 años confiaron en mis capacidades como alumno y futuro magíster, y entregaron cariñosamente sus conocimientos en beneficio de mi desarrollo.

A los compañeros de clases con quienes compartí buenos y malos momentos.

A todo aquel que, dentro de estos 2 años de posgrado, me entregó su amor, confianza, alegría, solidaridad, honestidad, comprensión, apoyo y buena onda. A todos ellos les digo, gracias por haber estado ahí.

A la vida misma por permitirme vivirla.

Lennin Rodríguez Saavedra

INDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
INDICE DE TABLAS.....	vii
INDICE DE FIGURAS.....	xi
RESUMEN.....	xiii
SUMARY	xiv
 I. INTRODUCCIÓN	 15
1.1 Situación problemática	15
1.2 Formulación del Problema.....	18
1.3 Justificación teórica	18
1.4 Justificación práctica	18
1.5 Objetivo de la investigación	19
1.5.1 Objetivo General	19
1.5.2 Objetivos Específicos.....	19
 II. MARCO TEÓRICO.....	 20
2.1 Marco Filosófico o epistemológico de la investigación	20
2.2 Antecedentes de la investigación	21
2.3 Bases Teóricas.....	36
 III. METODOLOGIA.....	 62
3.1 Tipo y diseño de investigación	62
3.2 Unidad de análisis	62
3.3 Población de estudio.....	62
3.4 Tamaño de muestra	62
3.5 Selección de muestra	62
3.6 Técnicas de recolección de datos	63
3.7 Análisis e interpretación de resultados	94
 IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	 95

4.1	Análisis, interpretación y discusión de resultados.....	95
4.2	Pruebas de hipótesis	137
V.	IMPACTOS.....	138
5.1	Propuesta para la solución del problema	138
5.2	Costos de implementación de la propuesta	144
5.3	Beneficios que aporta la propuesta	147
	CONCLUSIONES.....	150
	RECOMENDACIONES.....	151
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	152
	ANEXOS.....	164
	Nº 1: DATOS DEL MATERIAL DE ESTUDIO	164
	Nº 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	165
	Nº 3: AMPLIACIÓN DE RESULTADOS.....	166

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de aceptación para disolución según USP	47
Tabla 2: Criterios de aceptación con 6 tabletas según USP 42	69
Tabla 3: Criterios de aceptación con 18 tabletas según USP 42	69
Tabla 4: Parámetros del perfil de disolución para Alprazolam 0,5 mg, según USP 42.	79
Tabla 5: Parámetros del perfil de disolución para Clonazepam 0,5 mg, según USP 42.	87
Tabla 6: Parámetros del perfil de disolución para Diazepam 10 mg, según USP 42.	94
Tabla 7: Dureza promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.	96
Tabla 8: Especificación establecida del valor de aceptación de la dureza según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.	97
Tabla 9: Velocidad de desintegración promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.	98
Tabla 10: Especificación establecida del valor de aceptación de la velocidad de desintegración según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.	99
Tabla 11: Peso promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.	101

Tabla 12: Especificación establecida del valor de aceptación del peso promedio en relación al C.V. según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. 101

Tabla 13: Especificación establecida del porcentaje peso perdido después del ensayo de friabilidad según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. 103

Tabla 14: Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. 104

Tabla 15: Especificación establecida del valor de aceptación del porcentaje de principio activo en relación a lo declarado según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg 104

Tabla 16: Porcentaje promedio de la cantidad disuelta de 6 tabletas para establecer la velocidad de disolución de comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. 106

Tabla 17: Especificación establecida de cantidad disuelta en determinado tiempo según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. 106

Tabla 18: Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. 107

Tabla 19: Especificación establecida del valor de aceptación para uniformidad de contenido según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.	108
Tabla 20: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0,5 mg (APZR).	109
Tabla 21: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0,5 mg (APZM1).	109
Tabla 22: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0,5 mg (APZM2).	111
Tabla 23: Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de APZR con los APZM1 y APZM2	112
Tabla 24: Análisis ANOVA de APZR vs APZM1	113
Tabla 25: Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.	115
Tabla 26: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Clonazepam 0,5 mg (CZPR)	117
Tabla 27: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Clonazepam 0,5 mg (CZPM1)	118
Tabla 28: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Clonazepam 0,5 mg (CZPM2).	119
Tabla 29: Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f1) de CZPR con los CZPM1 y CZPM2.	119
Tabla 30: Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM1	121

Tabla 31: Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM2	123
Tabla 32: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Diazepam 10 mg (DZPR).	125
Tabla 33: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Diazepam 10 mg (DZPM1)	126
Tabla 34: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Diazepam 10 mg (DZPM2).	127
Tabla 35: Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de DZPR con los DZPM1 y DZPM2.	128
Tabla 36: Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM1.	129
Tabla 37: Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM2	131
Tabla 38: Eficiencia de disolución del APZR, APZM1 y APZM2	136
Tabla 39: Eficiencia de disolución del CZPR, CZPM1 y CZPM2.	136
Tabla 40: Eficiencia de disolución del DZPR, DZPM1 y DZPM2	136

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: En A) se muestra el esqueleto básico de todas las benzodiazepinas y en B) tres benzodiazepinas con actividades biológicas muy distintas, por Mata, E. 1996.	37
Figura 2: Proceso de disolución de una forma farmacéutica sólida, por Aguilar, J. (2009). Aspectos Generales Del Ensayo De Disolución USP I y II Para Formas Farmacéuticas Sólidas, Novartis Pharmaceutical.	45
Figura 3: Proceso de disgregación/disolución, por https://es.slideshare.net/jhojan151/farmacocineticalliberacion-4 .	46
Figura 4: Especificaciones de las paletas y cestillos de acuerdo con la USP42.	51
Figura 5: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0,5 mg (APZR).	110
Figura 6: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0,5 mg (APZM1).	111
Figura 7: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0,5 mg (APZM2).	112
Figura 8: Perfil de disolución de tabletas de Alprazolam 0,5 mg innovador y multifuente. (APZR, APZM1 y APZM2)	112
Figura 9: Análisis ANOVA de APZR vs APZM1	114
Figura 10: Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.	116
Figura 11: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Clonazepam 0,5 mg (CZPR).	117

Figura 12: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Clonazepam 0,5 mg (CZPM1).	118
Figura 13: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Clonazepam 0,5 mg (CZP2).	119
Figura 14: Perfil de disolución de tabletas de Clonazepam 0,5 mg innovador y multifuente. (CZPR, CZPM1 y CZPM2)	120
Figura 15: Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM1.	122
Figura 16: Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM2	124
Figura 17: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Diazepam 10 mg (DZPR).	126
Figura 18: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Diazepam 10 mg (DZPM1).	127
Figura 19: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Diazepam 10 mg (DZPM2).	128
Figura 20: Perfil de disolución de tabletas de Diazepam 10 mg innovador y multifuente. (DZPR, DZPM1 y DZPM2)	128
Figura 21: Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM1.	130
Figura 22: Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM2.	132
Figura 23: Análisis de componentes principales del Alprazolam 0,5 mg.	133
Figura 24: Análisis de componentes principales del Clonazepam 0,5 mg.	134
Figura 25: Análisis de componentes principales del Diazepam 10 mg.	134

RESUMEN

Objetivo: Determinar la comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiacepinas disponibles en el mercado peruano. **Metodología:** se seleccionó de forma aleatoria tabletas de Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg innovador y multifuente, con lote y registro sanitario vigente comercializados en diferentes boticas y farmacias de la ciudad de Lima, las cuales se sometieron a diferentes pruebas fisicoquímicas y de control de calidad para determinar si existe diferencia significativa entre multifuente e innovador de una misma molécula y sean bioequivalentes o intercambiables. **Resultados:** los resultados permitieron establecer que todas las marcas analizadas cumplieron los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea para cada principio activo y que el comportamiento biofarmacéutico de ellas era muy similar para ambos tipos de molécula. **Conclusión:** se estableció que todas las tabletas multifuente de las diferentes benzodiacepinas incluidas en esta investigación son bioequivalentes con la marca innovadora elegida y, por lo que permite proponer a la comunidad científica la determinación de la equivalencia biofarmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico.

Palabras Clave: benzodiacepinas, intercambiabilidad, control de calidad, bioequivalencia.

SUMARY

Methodology: Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg. and Diazepam 10 mg innovative and multi-source tablets were randomly selected, with a batch and current health registry marketed in different drugstores and pharmacies in the city of Lima, which were subjected to different Physicochemical and quality control tests to determine if there is a significant difference between multi-source and innovator of the same molecule and whether they are bioequivalent or interchangeable.

Results: The results made it possible to establish that all the brands analyzed met the acceptance criteria established in the pharmacopoeia for each active ingredient and that their biopharmaceutical behavior was very similar for both types of molecule.

Conclusions: It was established that all the multi-source tablets of the different benzodiazepines included in this research are bioequivalent with the chosen innovative brand and, therefore, allows the determination of biopharmaceutical equivalence as a support element in purchasing decision-making in the pharmaceutical service.

Keywords: benzodiazepines, interchangeability, quality control, bioequivalence.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Situación problemática

Durante los últimos 20 años los costos en salud se incrementaron de forma sostenida en todo el mundo. Sus causas son múltiples, pero entre ellas, el incremento en el precio de los medicamentos adquiere creciente protagonismo. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que un tercio de la población mundial, 2 000 millones de personas, no tiene acceso regular a medicamentos esenciales, especialmente en países con economías en desarrollo. Los fármacos esenciales son definidos como aquellos que satisfacen las necesidades de atención en salud de la mayoría de la población. (Alfonso y Sánchez, 2008)

En América Latina, los medicamentos esenciales pueden ser: a) los innovadores, son aquellos medicamentos que resultan de un proceso de investigación, y está protegido por una patente y son fabricados de manera exclusiva por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial; b) los multifuente, son aquellos vendidos bajo la denominación del principio activo que incorpora, siendo bioequivalente a la marca original, es decir, igual en composición y forma farmacéutica y con la misma biodisponibilidad que el innovador. La calidad de los medicamentos multifuente se determina a través de su equivalencia terapéutica con respecto al producto innovador. La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida, por ello

actualmente existe el debate sobre la calidad de los medicamentos multifuente frente a los innovadores. (Moreno, 2004)

En la actualidad se comercializa gran cantidad de medicamentos que contienen el mismo principio activo y en la misma forma farmacéutica, con denominaciones comerciales diferentes, siendo los medicamentos multifuente una alternativa de menor costo para apoyar al sector público y privado en su adquisición, aunque en la comunidad existe un paradigma, en cuanto a la calidad de los medicamentos multifuente, específicamente en lo que respecta a la eficacia y se traduce en un aspecto terapéutico subóptimo; esto a su vez representa un riesgo para la salud y además un desperdicio de recursos. (Martinez, Camacho y Gracia, 2015)

La adecuada utilización de los medicamentos constituye uno de los pilares para el ejercicio profesional y de nuestra política nacional de salud. Se pueden ofrecer medicamentos multifuente de calidad comprobada, mediante pruebas de bioequivalencia, y de menor costo que los medicamentos innovadores. (Martinez, Camacho y Gracia, 2015) (Baena y Ponce D' León, 2008)

Los medicamentos multifuente intercambiables constituyen una opción para lograr el acceso a los medicamentos que la población requiere, siempre y cuando se haya demostrado que pueden ser intercambiables con el medicamento innovador. A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento multifuente deberá poseer en teoría las mismas propiedades del innovador y, al igual que los medicamentos innovadores deberán cumplir con las pruebas de control de calidad. (Moreno, 2004)

Debido a que en nuestro país todavía no se han definido las normas que regulen los estudios de bioequivalencia para la comercialización de medicamentos multifuente, actualmente con el propósito de tener en el mercado medicamentos de calidad y de precios asequibles, se está diseñando una propuesta gradual para establecer criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos que lo requieran. (Laosa, Guerra, López-Duran & Frías, 2008)

Para poder demostrar la bioequivalencia entre medicamentos innovadores y multifuente, es necesario conocer su biodisponibilidad, ya sea *in vivo* (estudios de bioequivalencia) para asegurar que su eficacia es comparable al innovador, pero al ser estos estudios tan costosos, la mejor opción son los ensayos analíticos biofarmacéuticos o *in vitro* (perfil de disolución entre otras pruebas físico-químicas), la cual se demuestra comprobando que los productos cumplen en forma similar con los parámetros de acuerdo a especificaciones establecidas por una normatividad, en este caso las farmacopeas oficiales. (Moreno, 2004) (Laosa, Guerra, López-Duran & Frías, 2008)

Las Benzodiacepinas actúan potenciando la acción inhibidora de ácido gamma butírico (GABA) en la transmisión neuronal, aunque son efectivos en los trastornos intensos de ansiedad o insomnio. (Ashton, 2002).

En el observatorio de precios de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se puede apreciar una diferencia significativa en el costo entre los medicamentos innovadores y

multifuelle dispensada en las farmacias de los establecimientos de salud privados y públicos así mismo en las boticas. (DIGEMID, 2018)

1.2 Formulación del Problema

¿Existe alguna diferencia en la comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuelle de benzodiacepinas disponibles en el mercado peruano?

1.3 Justificación teórica

En el contexto de la globalización sobre la garantía de calidad de los medicamentos genéricos, es imperativo que el Perú pueda involucrarse en su cumplimiento, donde hay todavía muchas interrogantes que explicar y argumentar con bases científicas y evidencias fundamentadas, no con suposiciones, ni prejuicios que perjudican la credibilidad de las autoridades sanitarias, así como la capacidad de los profesionales prescriptores y dispensadores en utilizarlos, sino con un planteamiento crítico y basado en evidencia científica, lo cual se plantea como una solución al problema de costos que presentan los medicamentos originales.

1.4 Justificación práctica

Nuestro papel como parte del equipo de salud y especialmente como Químicos Farmacéuticos especialistas en el medicamento; nos impone el reto de realizar este estudio; para fortalecer nuestras competencias en la dispensación y la capacidad de intercambiar un medicamento multifuelle con el innovador.

1.5 Objetivo de la investigación

1.5.1 Objetivo General

Determinar la comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiacepinas disponibles en el mercado peruano.

1.5.2 Objetivos Específicos

- a. Establecer la intercambiabilidad entre los medicamentos innovadores y multifuente de benzodiacepinas a través de ensayos de perfil de disolución.
- b. Evaluar si los comprimidos innovadores y multifuente de benzodiacepinas cumplen con la concentración declarada a través del ensayo de uniformidad de contenido y dosaje de principio activo mediante técnicas establecidas en la USP 42.
- c. Analizar a través de ensayos fisicoquímicos como dureza, friabilidad, velocidad de disolución, variación de peso y desintegración si existe diferencia entre los comprimidos innovadores y multifuente de benzodiacepinas disponibles en el mercado peruano.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Marco Filosófico o epistemológico de la investigación

Los medicamentos son esenciales para la curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas. A diferencia de un bien de consumo, su calidad no es evidente para el profesional prescriptor y el paciente, por lo que es la autoridad sanitaria quien debe dar garantía de que los medicamentos que autoriza para la comercialización cumplen con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia. Los medicamentos innovadores, desarrollados por la industria farmacéutica de investigación o también llamada de innovación, se autorizan para su uso clínico bajo el respaldo de estudios amplios y rigurosos que cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia. Como estos estudios representan un alto costo y varios años de investigación, estos productos farmacéuticos quedan protegidos por patentes durante un número de años que permite al laboratorio recuperar la inversión y generar ganancias. Una vez finalizado el periodo de protección patentaria, la industria farmacéutica puede desarrollar medicamentos con el mismo principio activo, que tienen por finalidad entregar a la población una alternativa al producto innovador y que habitualmente es de costo menor para el paciente. Para que esta alternativa sea válida, este nuevo producto debe demostrar que su comportamiento es similar al innovador (lo que se conoce como producto bioequivalente) y, si logra demostrarlo, entonces los profesionales que prescriben los medicamentos tendrán la posibilidad de intercambiar estos productos con la confianza que la calidad, seguridad y eficacia de este producto nuevo será semejante a la del innovador porque serían Equivalentes Terapéuticos (ET). Para ello, el nuevo producto deberá demostrar

que ha sido fabricado de acuerdo a un sistema que asegura el control de la variabilidad en la producción de medicamentos (las Buenas Prácticas de Manufactura, BPM), que cumple con los mismos estándares de control de calidad que el producto innovador, y que sometido a un estudio comparativo con el innovador, el aprovechamiento de la dosis de fármaco, tanto en su cantidad como en la velocidad de absorción (concepto de biodisponibilidad) es semejante. Este estudio comparativo para demostrar ET puede realizarse principalmente de dos formas: a través de los estudios de bioequivalencia propiamente tales (habitualmente realizados en voluntarios sanos) o de los estudios de bioexención (a través de ensayos in vitro), ambos validados por sólidas bases científicas.

2.2 Antecedentes de la investigación

Mehnaz, A., Fabiha, F. (2018), realizaron la evaluación comparativa in vitro de algunas marcas comerciales de tabletas de Valsartán comercializadas en Bangladesh. El objetivo del presente estudio fue la evaluación y comparación entre diferentes marcas de Valsartán fabricadas por varias compañías farmacéuticas de Bangladesh con diferentes nombres comerciales con el fin de minimizar los factores de riesgo para la salud y maximizar la seguridad de los pacientes. Se realizaron evaluaciones generales de calidad de estas tabletas como diámetro, espesor, dureza, peso, también se realizaron pruebas de variación de contenido, friabilidad y desintegración de acuerdo con los protocolos establecidos. El estudio de disolución de las muestras comerciales recolectadas se realizó utilizando el método espectrofotométrico UV validado. Los ingredientes activos también se analizaron. El estudio del perfil de disolución mostró que la marca B fue el más

rápido (83,24%) y la marca A fue la más lenta (77,24%) en términos de liberación de fármaco y los valores de los ensayos de las diferentes marcas se registraron dentro del 89,10% al 96,30%. Este tipo de estudio es un buen indicador para la evaluación de la idealidad de los productos comerciales.

Baishya, H., Gogoi, B. (2018), evaluaron in vitro dos marcas comercializadas de tabletas de Dexametasona según la Farmacopea India. Este estudio se realizó con el fin de evaluar la calidad de dos marcas de Dexametasona tabletas 0,5 mg disponible comercialmente, pues se requiere que califiquen las pruebas completas como se menciona en la Farmacopea India que sugiere calidad y eficacia para el uso entre la población. El estudio fue exclusivamente experimental y se usó la Farmacopea India 2014 para verificar la calidad in vitro de Dexametasona tabletas usando diferentes técnicas y procedimientos analíticos. Las dos marcas bajo el estudio estaban dentro de las especificaciones para la prueba de variación de peso. La prueba de ensayo y uniformidad de contenido realizada por cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando U-HPLC. Sistema (Thermo- Dionex) equipado con un detector de UV y una columna de acero inoxidable (20 cm x 5 mm) empacada con octadecilsilano unido químicamente a sílice porosa. La prueba de identificación se realizó mediante espectrofotometría de absorción infrarroja, comparando el espectro con el obtenido con la Dexametasona RS. El presente trabajo de investigación indicó que las dos marcas diferentes que fueron examinados no mostraron mucha diferencia en sus resultados y se encontraron dentro de los límites de aceptación.

Al Ragib, A., Tariqul, I. (2018), realizaron el estudio comparativo de la calidad de tabletas de Diclofenaco de las diferentes marcas

disponibles en Bangladesh. El estudio realizado evaluó los parámetros fisicoquímicos de diferentes marcas de tabletas de Diclofenaco Sódico en Bangladesh para compararlas principalmente con el estándar y los parámetros especificados en la BP / USP. Las diferentes tabletas presentes en el mercado fueron elegidas para el estudio de diferentes pruebas de control de calidad como la apariencia física, la dureza, se evaluó la friabilidad, el tiempo de desintegración, la variación de peso, la velocidad de disolución y la concentración. Los resultados de dureza observados mostraron no más de 4-10 kg-ft. y los resultados de friabilidad fueron de no más del 1% de la muestra y estas coinciden con la especificación BP / USP. Según la disolución in vitro indicado en la farmacopea, el perfil de disolución arrojó para Megafen (73,82%) y A-fenac (68,61%), por lo que no coincidió con el límite estándar. Las pruebas de concentración también se realizaron siguiendo el protocolo estándar en el que todas las marcas cumplieron con la norma. Se esperó que este estudio sea un punto de apreciación en la construcción de conciencia entre la población y las comunidades prescriptoras para tener el mayor universo de medicamentos eligiendo los productos adecuados entre las diferentes marcas comerciales.

Sanjida, J., Nayeema, I. (2018), desarrollaron la evaluación comparativa del desempeño de diferentes marcas de Ketorolaco 10 mg en tabletas genéricas. El estudio se realizó para analizar la comparación in vitro de los parámetros de control de calidad a través de la evaluación de la variación de peso, friabilidad, dureza, tiempo de desintegración y perfil de disolución entre las diferentes marcas de Ketorolaco 10 mg que están disponibles en el mercado local de Bangladesh. Para evaluar los parámetros de calidad, se

seleccionaron seis marcas diferentes de Ketorolaco 10 mg en tabletas y se sometieron a los parámetros de calidad general. La friabilidad se encontró menos del 1% en todas las marcas, no se encontraron diferencias notables en el tiempo de desintegración ya que su rango estuvo dentro de 5 a 30 minutos. El perfil de disolución de todas las marcas no fue inferior al 75% del fármaco en 45 minutos, lo que denota un mejor tiempo de disolución en el medio de disolución (agua destilada). Se estableció que cuatro marcas diferentes de tabletas Ketorolaco 10 mg estaban dentro de los rangos de dureza establecidos en la USP, excepto KTR3 (219,66N) y KTR6 (192,09N). El ensayo determinó que la concentración de todas las marcas estuvo dentro del 91,87% al 100,20%. Todas las marcas estaban dentro del límite de concentración excepto marca KTR2 (81,87%) y KTR4 (84,85%) según lo establecido por la especificación USP. Este estudio recomienda que el Ketorolaco más conveniente por la calidad es el comercial. También concluyó que los parámetros de calidad deben mantenerse no solo para Ketorolaco sino también para todos tipos de medicamentos y de esta forma obtener medicamentos de mayor calidad.

Oby, D., Sharifa S. (2018), evaluaron la comparación de la calidad in vitro de diferentes marcas de tabletas de Esomeprazol disponible en farmacias comunitarias seleccionadas en Dhaka, Bangladesh. El objetivo del estudio consistió en comparar los diferentes parámetros físicos, incluyendo dureza, friabilidad, diámetro, espesor, tiempo de desintegración, ensayo y perfil de disolución para la evaluación de la calidad y caracterización de tabletas de cinco marcas diferentes comercializadas en farmacias de Bangladesh. Las tabletas de Esomeprazol son tabletas con recubrimiento entérico, no hubo desintegración para ninguna marca en 0,1 N HCl después de

2 horas y todos los comprimidos se desintegraron dentro de $19,93 \pm 0,04$ a $29,05 \pm 0,14$ minutos en tampón fosfato (pH 6,8). La variación de peso y la dureza estuvieron entre $1,01 \pm 0,29$ a $2,01 \pm 0,14\%$ y $5,32 \pm 0,06$ a $7,12 \pm 0,12$ kgf respectivamente. Los medicamentos liberados después de 2 horas en HCl 0,1 N variaron de $2,55 \pm 0,24$ a $4,47 \pm 0,31\%$, que fue menor del 10% y en tampón de fosfato (pH 6,8) el porcentaje de liberación de medicamentos estuvo entre 100,90 y 105,90 % después de 60 minutos. En el caso del ensayo de disolución, los resultados de todas las marcas estuvieron entre $95,28 \pm 0,08$ y $99,40 \pm 0,11\%$. Los resultados obtenidos de todos los parámetros cumplieron los límites establecidos en la farmacopea. Así que de este estudio se concluyó que los productos de Esomeprazol disponibles en el mercado farmacéutico de Bangladesh cumplen con los parámetros de calidad para satisfacer las necesidades terapéuticas.

Al-Tabakha, M., Fehelbom, K. (2017), trabajaron en los atributos de calidad y bioequivalencia in vitro de diferentes marcas de tabletas de Amoxicilina Trihidrato en la India. El objetivo de este estudio fue investigar si las tabletas de Amoxicilina comercializadas localmente tienen los atributos químicos y físicos requeridos, incluido el rendimiento de la bioequivalencia in vitro. Se compararon cinco productos genéricos (T1, T2, T3, T4 y T5) que contenían una combinación de Amoxicilina Trihidrato y Clavulanato de Potasio en dosis de 1 g en las tabletas de liberación inmediata con el producto farmacéutico de referencia Augmentin® (R) y se realizaron los estudios de variación de peso, friabilidad, resistencia a la tritución, y contenido químico de Amoxicilina. Los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) se calcularon para evaluar los requisitos de bioequivalencia in vitro. Las tabletas

de diferentes productos han demostrado cumplimiento con los requisitos establecidos en la farmacopea de las pruebas realizadas. La resistencia medida a la trituración de tabletas no influyó en el tiempo de disolución. Tres productos genéricos liberaron más del 85% de Amoxicilina en los primeros 15 minutos, al igual que el producto de referencia y se consideraron productos bioequivalentes. T1 y T4 tuvieron valores de f_1 de 16,50% y 25,40% respectivamente y sus valores de f_2 fueron 44,50% y 34,60% respectivamente, lo que indica que no cumple con los requisitos de bioequivalencia in vitro. La formulación de las tabletas puede jugar un papel importante en el logro de la bioequivalencia. Investigaciones independientes como este estudio sirven como una herramienta importante para revelar posibles productos inferiores o no conformes que puedan llegar al mercado.

Gupta, M., Gupta, M. (2017), realizaron pruebas comparativas de control de calidad a diferentes marcas de tabletas de Paracetamol disponibles en Trinidad y Tobago. Las tabletas de Paracetamol son populares entre los productos de venta libre (OTC) como buenos analgésicos y antipiréticos. El objetivo de este estudio fue comparar la calidad de las formulaciones de tabletas de Paracetamol que están disponibles localmente en el mercado farmacéutico de Trinidad y Tobago fabricadas por varias compañías farmacéuticas con estándares de farmacopea. Se eligieron cuatro marcas populares (A, B, C, D) de comprimidos convencionales de Paracetamol de 500 mg. Las tabletas de Paracetamol se obtuvieron de farmacias de hospitales del gobierno, así como de farmacias privadas locales. Para comparar la calidad de las formulaciones de las tabletas de diferentes marcas, se realizaron varios estudios de los parámetros oficiales como la friabilidad, la

variación de peso, el tiempo de desintegración, la disolución y las pruebas de ensayo de las tabletas según la farmacopea. El resultado de todos estos parámetros en las diferentes marcas se encontraban en los límites de la farmacopea, por lo que se puede concluir que las tabletas farmacéuticas de Paracetamol comercializadas de estas marcas son seguras, efectivas y eficaces, además de satisfacer los límites de control de calidad de la farmacopea.

Matiz, G., Rodriguez, E., Osorio, M. (2017), tuvieron como objetivo realizar un estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de Ibuprofeno en el mercado colombiano, con la finalidad de evaluar la conformidad de los productos y determinar su equivalencia biofarmacéutica, se adquirieron y evaluaron un total de 10 productos comerciales. Estos se compraron en establecimientos comerciales de cuatro de las principales ciudades de Colombia: Cartagena, Barranquilla, Bogotá y Cali. Para ello, se evaluaron las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, prueba de disolución, perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración de principio activo a partir de metodologías validadas. Los ensayos establecidos en la farmacopea se evaluaron según lo establecido en la USP 39. Los resultados permitieron establecer que todos los productos evaluados cumplieron con las especificaciones de la Farmacopea, con respecto a contenido de ingrediente activo y prueba de disolución. En cuanto al comportamiento biofarmacéutico, pese a que todas las marcas cumplen con las especificaciones de la farmacopea, solo tres de las 10 marcas evaluadas son biofarmacéuticamente equivalentes con el innovador. Los resultados de este trabajo permiten proponer a la comunidad científica la

determinación de la equivalencia biofarmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico.

Karmoker, J., Priya, R. (2017), estudiaron la equivalencia in vitro de algunas marcas comerciales de Gliclazida en Bangladesh. Este estudio fue pensado para evaluar la bioequivalencia de seis marcas comercializadas de tabletas de Gliclazida (80 mg) de diferentes fabricantes que utilizan el estudio de disolución in vitro para minimizar los factores de riesgo para la salud. El perfil de disolución se comparó con la de un producto de referencia. Los perfiles de disolución mostraron que todas las marcas lograron una disolución del 85% en 45 minutos. Los resultados de las pruebas fueron sometidos al análisis estadístico para comparar el perfil de disolución. Se calculó el límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ). Se emplearon los modelos independientes del factor de diferencia (f_1), el factor de similitud (f_2) y la eficiencia de disolución (% DE). Usando un método espectrofotométrico validado UV, los ingredientes activos fueron analizados y cuantificados, el valor del ensayo se registró dentro del 97,75% a 109,50%. Otros parámetros generales de calidad de estas tabletas como diámetro, espesor, dureza, friabilidad, variación del peso, el tiempo de desintegración también se evaluaron de acuerdo con los protocolos y pruebas establecidos. Los resultados estuvieron dentro del límite.

Cárdenas, L. (2016), realizó un estudio que tuvo como finalidad determinar el Control de Calidad fisicoquímica de Ácido Acetilsalicílico 100 mg tabletas en la ciudad de Lima, medicamento antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario. Los análisis se realizaron teniendo como referencia la norma oficial a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP

34) y su respectivo Protocolo de Análisis del Laboratorio de Origen. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Control de Calidad HYPATIA S.A. acreditado a nivel nacional como Laboratorio de Control de Calidad de La Red por el Instituto Nacional de Salud. Los análisis realizados fueron: aspecto, peso promedio, identificación por reacción de color, disolución por espectrofotometría UV visible y contenido por HPLC, en los cuales se obtuvieron resultados de conformidad de los mismos y se concluyó que este producto cumple con los requisitos de calidad y se encuentra apto para su distribución y consumo en nuestro país.

Fretes, S., Vázquez, M., Lugo, G. (2016), realizaron una evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina (LMT) de 25 mg (Test) y la Referencia (Lamictal®) comercializados en Paraguay. Se tomaron productos de LMT 25 mg comprimidos, con registros sanitarios vigentes y comercializados en Paraguay, realizándose los controles de calidad acorde a criterios generales de las farmacopeas oficiales. Posteriormente, se determinó la cinética de disolución de los productos Test y Referencia, en los 3 medios de disolución recomendados (pHs 1,2; 4,5 y 6,8). Los perfiles de disolución de los productos evaluados de LMT, presentaron comportamientos similares a los diferentes pHs, liberando más del 85% a los 15 minutos en los 3 medios de disolución, no siendo necesario la comparación con la prueba f_1 y f_2 . Se concluyó que la cinética de disolución de los comprimidos de LMT de 25 mg analizados, mostraron un comportamiento in vitro semejante entre las formulaciones. Estos resultados son orientadores, permitiendo tan sólo guiar prospectivamente la

puesta en marcha del ensayo de bioequivalencia entre el medicamento Test y Referencia evaluado in vitro.

Sachan, A., Kumar, V. (2016), realizaron la evaluación comparativa in vitro de cuatro marcas diferentes de Metformina disponible en el distrito de Kanpur, India. El objetivo de este trabajo de investigación consistió en verificar, comparar y evaluar los estándares de calidad de diferentes marcas de Metformina en tabletas disponibles en el mercado local de Kanpur, India. Fueron seleccionadas cuatro marcas de tabletas de Metformina (500 mg) evaluadas comparativamente por sus parámetros físicos y químicos y también con pruebas tales como uniformidad de peso, friabilidad, dureza, desintegración, concentración y velocidad de disolución. El tiempo de desintegración para todas las marcas fue dentro de los 15 minutos prescritos por el compendio oficial. Todas las marcas de tabletas de Metformina cumplieron con la especificación oficial de prueba de tasa de disolución in vitro, en donde más del 70% del principio activo se libera en 45 minutos. El presente hallazgo sugirió que casi todas las marcas de Metformina que están disponibles en Kanpur cumplen con la especificación para análisis de control de calidad e intercambiabilidad.

Gupta, M., Gupta, M. (2016), estudiaron la calidad farmacéutica comparativa in-vitro de diferentes marcas de tabletas de Ibuprofeno en Trinidad y Tobago. El propósito de este trabajo de investigación fue verificar, comparar y evaluar los estándares de calidad según la farmacopea de diferentes marcas de comprimido de Ibuprofeno de 400 mg de concentración disponible en hospitales y farmacias de Trinidad y Tobago. En estas marcas (A, B, C, D), de comprimidos de Ibuprofeno se evaluaron la variación de peso, friabilidad,

desintegración, concentración de fármacos y disolución in vitro. La evaluación se realizó según la Farmacopea de los Estados Unidos. Los resultados mostraron que todas las tabletas pasaron la uniformidad de peso ($< \pm 5\%$), friabilidad ($< 1\%$), se desintegran en menos de 30 minutos (Ibuprofeno comprimidos recubiertos) y los ensayos de concentración muestran que la cantidad de medicamentos varía entre 90-100%. El estudio in vitro de disolución en tampón fosfato pH 7,2 muestra que aproximadamente el 95% de liberación del fármaco se da en 30 minutos, por lo que todos estos resultados muestran que el Ibuprofeno 400 mg disponible en Trinidad y Tobago, pasa todas las pruebas de la farmacopea.

Kar, A., Amin, M. (2015), trabajaron en el análisis de calidad de las diferentes marcas comercializadas de Paracetamol disponibles en Bangladesh. Este estudio se realizó para analizar la calidad de siete marcas comercializadas de formulaciones de tabletas de Paracetamol fabricadas por diferentes compañías multinacionales y nacionales. Las diferentes marcas fueron estudiadas para varios parámetros de control de calidad como variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración y perfil de disolución utilizando técnicas estándar para evaluar su calidad. Los valores fueron comparados con los estándares. El requisito de valor de variación de peso fue cumplido por todas las marcas. Todas las muestras estudiadas excepto dos productos locales cumplieron con la especificación estándar para la dureza de la tableta. Todas las marcas mostraron aceptables valores de friabilidad. El tiempo de desintegración para todas las marcas fue dentro de los 15 minutos, cumpliendo también la recomendación de la USP (Estados Unidos de Farmacopea). Además, la tasa de liberación de diferentes marcas de Paracetamol fue

satisfactoria dentro de 45 minutos y varió de 79,82% a 103,53%. Por lo tanto, se puede concluir que casi todas las marcas de Paracetamol que están disponibles en Bangladesh, cumplen con la especificación USP para el análisis de control de calidad.

Sarkar, C. (2015), realizó un estudio que tuvo como objetivo comparar los ensayos control de calidad de diferentes marcas de tabletas de Montelukast disponible en Bangladesh y concluyó que las tabletas de Montelukast producidas por las compañías farmacéuticas en dicho país son de calidad con muy poca variación entre ellos y cumple con las especificaciones de la farmacopea británica.

Osorio, M., Mercado, J., Matiz, G. (2015), realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la equivalencia biofarmacéutica de cinco marcas comerciales de tabletas de Ácido Acetilsalicílico 100 mg disponibles en el mercado colombiano, y concluyeron en que los productos estudiados cumplen con todas las especificaciones establecidas en la USP-37. Los resultados de este trabajo constituyen una valiosa información para las autoridades sanitarias y para los pacientes que consumen este tipo de productos ya que genera confianza en términos de efectividad del medicamento, sobre si se considera que el Ácido Acetilsalicílico está exento de realizar estudios de bioequivalencia por pertenecer a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y muestra una alta solubilidad y absorción en humanos.

Jakaria, M., Mousa, A. (2015), trabajaron en un estudio comparativo in vitro de diferentes marcas de comprimidos de Dexametasona disponible en Bangladesh. El objetivo del estudio fue hacer un análisis comparativo de parámetros de calidad como la prueba de variación de peso,

dureza, friabilidad, desintegración y el ensayo de degradación ácido-base entre las diferentes marcas de tabletas de Dexametasona disponibles en Bangladesh. El estudio *in vitro* se realizó mediante varios procedimientos de prueba asociados para evaluar la calidad de las tabletas. Las marcas estudiadas se aceptaron para las pruebas de variación de peso, porque ninguna tableta cruza la variación de peso de $\pm 10\%$. De acuerdo con el procedimiento de prueba de dureza mediante el uso del medidor de dureza Monsanto, ninguna marca de tabletas de Dexametasona estuvo fuera del límite especificado. El porcentaje de friabilidad de las seis marcas no superó el 1% y, por lo tanto, cumplieron con las especificaciones. Todas las marcas se desintegraron en 5 minutos y, por lo tanto, cumplieron con las especificaciones, excepto la marca Dexameson, el porcentaje de principio activo para todas las marcas estuvo entre los rangos 90-110%. En conclusión, en los estudios de parámetros de control de calidad, todas las marcas de tabletas de dexametasona (excepto Dexameson en el ensayo de disolución), mostraron resultados satisfactorios.

Matiz, G., Rodríguez, E. (2014), trabajaron en un estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de Captopril y Losartán del mercado colombiano con el fin de evaluar la conformidad de los productos y determinar su equivalencia biofarmacéutica. Se analizaron un total de 19 marcas comerciales disponibles en droguerías y farmacias de cuatro principales ciudades del país: Bogotá, Cartagena, Cali y Barranquilla. Para ello se evaluaron las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, test de disolución, perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración de principio activo, esta última, a partir de

metodologías optimizadas y validadas. Los ensayos establecidos en la farmacopea se evaluaron según lo establecido en la USP 35. Los resultados permitieron establecer que todas las marcas analizadas cumplieron los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea para cada principio y que el comportamiento biofarmacéutico de ellas era muy similar para ambos tipos de molécula. Los resultados de este trabajo permiten proponer a la comunidad científica la determinación de la equivalencia biofarmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico.

Ospina, L., Matiz, G., Pájaro, I. (2012), realizaron un estudio para determinar la equivalencia biofarmacéutica de marcas comerciales de Ciprofloxacino 500 mg disponibles en el mercado colombiano. Se tomaron 12 productos comerciales de Ciprofloxacino tabletas 500 mg, adquiridos en droguerías y farmacias de cuatro de las principales ciudades del país, a los cuales se les realizaron los siguientes ensayos: identificación del principio activo por HPLC, contenido de ingrediente activo, uniformidad de dosificación, pruebas de desintegración y disolución; además se compararon los perfiles de disolución de los productos frente a uno tomado como referencia. Los resultados se analizaron a fin de establecer diferencias estadísticamente significativas y posible intercambiabilidad entre los productos evaluados. El análisis comparativo de los productos, permitió evidenciar marcadas diferencias en cuanto a la liberación in vitro del principio activo, con uno de los productos incumpliendo este importante parámetro de calidad. Todos los productos evaluados cumplen con las especificaciones oficiales de identificación y valoración del principio activo, uniformidad de dosificación y tiempo de desintegración. En cuanto a la cinética de disolución se encontraron

diferencias entre las formulaciones, con productos de deficiente Eficiencia de Disolución (ED) y que a pesar de cumplir con la especificación a Q30, se disolvieron muy lentamente. Finalmente, los autores concluyeron que once productos cumplen con todas las especificaciones establecidas en la USP-33/NF28 y que los resultados de este trabajo constituyen un valioso aporte para en un futuro cercano y en función de las políticas nacionales, poder establecer bioequivalencia entre estos productos.

Oishi, T., Haque, A. (2011), realizaron una investigación para evaluar la bioequivalencia de cinco tabletas genéricas de Ciprofloxacino de diferentes fabricantes en Bangladesh, utilizando el estudio de disolución in vitro bajo condiciones del biowaiver por RP-HPLC. Los medios de disolución fueron tampón USP soluciones a pH 1,2 (solución de ácido clorhídrico), pH 4,5 (solución tampón de acetato), y pH 6,8 (solución tampón de fosfato). Otra evaluación general de pruebas para estas tabletas como variación de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración también se determinaron de acuerdo con lo establecido. Todas las marcas cumplen con la especificación oficial de uniformidad de peso, friabilidad y tiempo de desintegración. Los ensayos de concentración en las tabletas seleccionadas arrojaron que todas las muestras contenían más del 99% (p/p) de contenido químico etiquetado. En cuanto a los perfiles de disolución no mostraron diferencias significativas ni diferencias internas de variabilidad. Los resultados de disolución de todas las formulaciones de tabletas y el innovador, se analizó más a fondo con el factor de diferencia (f_1), factor de similitud (f_2), eficiencia de disolución y dunnet, S test. Estos resultados indicaron que todas las tabletas genéricas de

Ciprofloxacino incluidas en esta investigación fueron bioequivalentes con la marca innovadora elegida y, por lo tanto, se puede utilizar indistintamente.

2.3 Bases Teóricas

2.3.1 Consideraciones Generales

Las benzodiacepinas (BZD), constituyen un grupo farmacológico conocido y de amplia prescripción tanto a nivel mundial como a nivel nacional desde su aparición en la década de los 60 como sucesores de los barbitúricos. Se trata de un grupo de fármacos que comparte sus efectos farmacológicos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes así como de inducir amnesia anterógrada. (Domiguez, Collares, Ormaechea y Tamosiunas, 2016)

Las benzodiazepinas son una familia de compuestos orgánicos (Figura 1) caracterizados por poseer en común una estructura cerrada formada por un anillo de seis átomos de carbono, llamada anillo bencénico (A), y otra estructura también cerrada en anillo, denominada heterociclo porque está constituida por átomos de carbono intercalados con otros, en este caso de nitrógeno (B). Si bien el miembro más conocido de esta familia es el tranquilizante Valium® (Diazepam), la estructura básica de las benzodiazepinas se encuentra en compuestos que poseen muy distintas actividades biológicas, que van desde la inhibición de la agregación plaquetaria (proceso vinculado a la coagulación de la sangre y cuyo control es importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares) hasta el bloqueo de la acción de proteínas que participan en la replicación del virus HIV (causante del sida). (Mata, 1996)

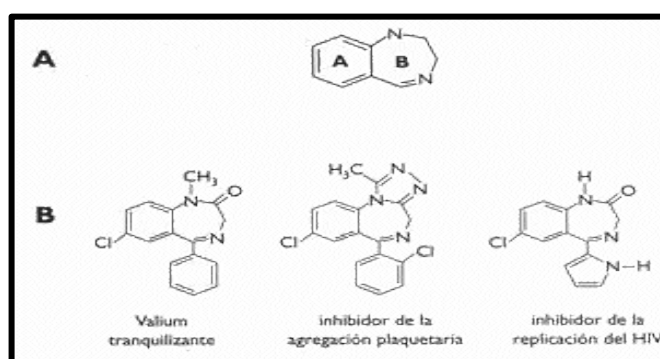


Figura 1 En A) se muestra el esqueleto básico de todas las benzodiazepinas y en B) tres benzodiazepinas con actividades biológicas muy distintas. Fuente: Mata, 1996.

2.3.1.1 Mecanismo de Acción

Según Lorenzo, Moreno, Leza, y Lizasoain (2005) el ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central de los mamíferos. El GABA puede activar dos tipos de receptores, uno metabotrópico (GABAB), acoplado a una proteína G con función presináptica y postsináptica, y uno ionotrópico (GABAA) con función sináptica localizado en la membrana postsináptica. El receptor GABAA es el receptor inhibitorio acoplado a un canal iónico más abundante en el Sistema Nervioso Central, su poro conductor es selectivo para iones Cl^- ^{19,20} y es modulado alostéricamente por diferentes fármacos como las BZD, los barbitúricos y también por el etanol. Este receptor es una glicoproteína heteropentamérica formada por la combinación de múltiples subunidades polipeptídicas. Se conocen siete clases de subunidades formadoras de poro (α , β , γ , δ , ϵ , θ y ρ) y diversas isoformas para cada clase. A la fecha se han identificado 18 subunidades. Sin embargo, la estequiometría más frecuente de los

receptores es cuando se encuentran formados por dos subunidades α , dos β y una γ . El sitio de unión específico a las BZD en el receptor GABAA es llamado sitio de unión benzodiazepínico, y está constituido de manera principal por el aminoácido histidina en la posición 101 de la subunidad α_1 y en sitios homólogos de las demás subunidades α_1 . La substitución de este aminoácido por algún otro en esta posición evita el efecto farmacológico de las BZD. Los ligandos de estos sitios no están limitados a los fármacos de estructuras benzodiazepínicas. Otros fármacos como el Zolpidem y la Zopliclona se unen también a este sitio benzodiazepínico. El mecanismo de activación del receptor GABAA, tanto por benzodiazepinas como por no benzodiazepinas, aparentemente es el mismo. Para Greenblatt, Divoll, Abernethy, Ochs & Shader el acoplamiento de las BZD a su sitio de unión en el receptor GABAA genera un incremento en la frecuencia de apertura del canal iónico con respecto a cuándo el receptor GABAA se encuentra sólo en presencia del neurotransmisor GABA. En otras palabras, las BZD potencian el efecto del neurotransmisor GABA sobre sus receptores ionotrópicos, lo que permite una mayor entrada del ión cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su potencial de membrana; la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores (menos excitable) y se produce un estado de inhibición neuronal. El efecto de las BZD sobre el receptor GABAA se conoce como modulación alostérica ya que modifica la disposición tridimensional del receptor, potenciando así el efecto de apertura del

canal de Cl^- por la acción del GABA. Según Peppers (1996) la acción farmacológica que llevan a cabo las BZD depende del tipo de subunidad α que contenga el receptor GABAA. Para Bailey, Ward y Musa (1994) el sitio receptor a benzodiazepinas de la subunidad α_1 es el más abundante en el Sistema Nervioso Central, y regula las acciones anticonvulsivas, hipnóticas y sedantes de las BZD; esta subunidad se expresa principalmente en las cortezas del cerebro y del cerebelo. El sitio receptor a BZD de la subunidad α_2 regula las acciones ansiolíticas y su expresión predomina en la amígdala del lóbulo temporal (particularmente en el núcleo central), el hipocampo y el cuerpo estriado. El sitio benzodiazepínico de la subunidad α_3 se conoce también como receptor periférico, la acción farmacológica de las BZD sobre esta subunidad está relacionada con el efecto relajante muscular. La localización de las subunidades α_1 , α_2 y α_3 son principalmente sinápticas, mientras que la subunidad α_5 (relacionada también con el efecto relajante muscular) tiene una localización predominantemente extrasináptica. Los receptores GABAA que contienen subunidades α_1 , α_2 , α_3 y α_5 , en combinación con las subunidades β y γ , se unen a las BZD clásicas, como por ejemplo el Diazepam, mientras que los receptores GABAA que contienen subunidades α_4 y α_6 no se unen a las BZD clásicas. Esencialmente todas las BZD que están indicadas para uso clínico se unen al receptor GABAA que contiene subunidades α_1 , α_2 , α_3 y α_5 . El Zolpidem, mencionado anteriormente, es el único fármaco con indicación clínica que tiene selectividad específica: tiene alta

afinidad por el receptor GABAA con subunidad α_1 , afinidad media para el receptor GABAA con subunidades α_2 o α_3 y no tiene afinidad para el receptor GABAA con subunidad α_5 . (Shader y Greenblatt, 1993)

2.3.1.2 Características Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

Para Laurijssens y Greenblatt (1996) el perfil farmacológico que presentan todas las benzodiazepinas es similar. A pesar de todo, los fármacos difieren en su selectividad respecto a los receptores y por ello su uso clínico puede variar. Las últimas investigaciones parecen apuntar que existen varios subtipos de receptores benzodiazepínicos que podrían explicar la diferencia entre el efecto sedante/hipnótico y el efecto ansiolítico. La farmacocinética de las benzodiazepinas es compleja. Los factores que influyen en la variabilidad inter e intraindividual son: dosis administrada, funcionalismo hepático, edad del paciente, administración en dosis única o en dosis múltiple del fármaco, liposolubilidad del fármaco e interacciones farmacológicas. La absorción depende en gran manera de la liposolubilidad de cada fármaco, que marcará así el inicio de acción. Según Rudolph, (2008) la distribución sigue un modelo bicompartimental caracterizado por una rápida distribución al compartimento central seguida de una segunda fase de redistribución a los tejidos menos irrigados, principalmente tejido adiposo. La mayoría de benzodiazepinas poseen metabolismo hepático y sus metabolitos son activos. Para Ator, (2005) los metabolitos se eliminan principalmente por orina, en forma de

glucurónico, sin actividad farmacológica. La liposolubilidad aparece como un factor importante en el inicio de acción, en la semivida de eliminación y en la duración de acción. Según Milenkovic, Smalla, Gundelfinger, Kaehne, et al. (2012) Los fármacos más liposolubles administrados en dosis única tienen menor duración de acción debido a la redistribución que presenta el fármaco, mientras que la administración de dosis múltiples aumenta la duración de acción debido a que el fármaco y sus metabolitos activos se acumulan en el tejido adiposo; no obstante, esto no se refleja en el efecto terapéutico. El tratamiento prolongado con benzodiazepinas puede provocar en el paciente tolerancia, que puede atribuirse a un descenso de la sensibilidad de los receptores y no está necesariamente relacionado con el abuso, la dependencia o un incremento de la dosis de las benzodiazepinas. (Gámez, 1996).

2.3.2 Variación de Peso y Uniformidad de Contenido

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos.

Para Aguilar (2009) El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no

uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso.

Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa.

La uniformidad de contenido depende de la uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas.

2.3.3 Desintegración

La velocidad de desintegración es un parámetro que expresa la mayor o menor cantidad rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en unas determinadas condiciones de agitación y temperatura.

Según Vila Jato (1990) la desintegración está relacionada con la solubilidad, pero tienen conceptos diferentes, la solubilidad es un concepto estático, que se refiere a un estado de equilibrio termodinámico, en cambio

la velocidad de desintegración es un proceso dinámico, que nos indica que cantidad o concentración del fármaco se disuelve por unidad de tiempo.

La desintegración depende de las características del principio activo como también de las características del disolvente y de la formulación. Esta también es condicionada por factores físico químicos y de formulación.

2.3.3.1 Factores que afectan a la velocidad de desintegración

2.3.3.1.1 Tamaño de la partícula

Según Vila Jato (1990) la velocidad de desintegración está relacionada con el área superficial de la partícula que se expone al medio de disolución. Mientras menor sea el tamaño de la partícula más rápidamente se desintegrarán.

2.3.3.1.2 Características físicas del fármaco

Para Vila Jato (1990) la naturaleza del estado sólido en el que se encuentra el fármaco tiene influencia en la solubilidad, y también en la velocidad de desintegración. La sustancia puede encontrarse en diferentes estados de organización interna.

➤ *Cristalinidad*

El grado de cristalinidad también afecta a la solubilidad y a la velocidad de desintegración, el sistema cúbico que es el más parecido a una esfera, presenta una mayor velocidad de desintegración. Los compuestos amorfos generalmente son más solubles que las formas cristalinas.

➤ ***Polimorfismo***

Las formas polimorfas de un compuesto pueden presentar diferentes características de solubilidad, las metaestables son termodinámicamente las más reactivas y las que poseen mayor velocidad de desintegración.

➤ ***Estado de hidratación***

Las formas hidratadas y anhidras de un fármaco pueden tener puntos de fusión diferentes, lo que afecta su velocidad de disolución y Biodisponibilidad.

2.3.4 Velocidad de Disolución

Para este ensayo Cid (1992) nos indica que el papel del proceso de disolución en la eficacia de una forma farmacéutica sólida, ha sido objeto de extensas investigaciones desde la década del 60. A partir de 1963 es cuando verdaderamente se empieza a investigar sistemáticamente el verdadero papel de la disolución y sus efectos cuantitativos en la Biodisponibilidad de los fármacos.

Este ensayo se realizó principalmente debido a que el ensayo de disgregación no garantizaba la liberación del fármaco, ya que los comprimidos deben primero disolverse y luego disgregarse en el tracto gastrointestinal para absorberse, lo cual puede tener un efecto directo sobre la actividad farmacológica del preparado farmacéutico. (Figura 2)

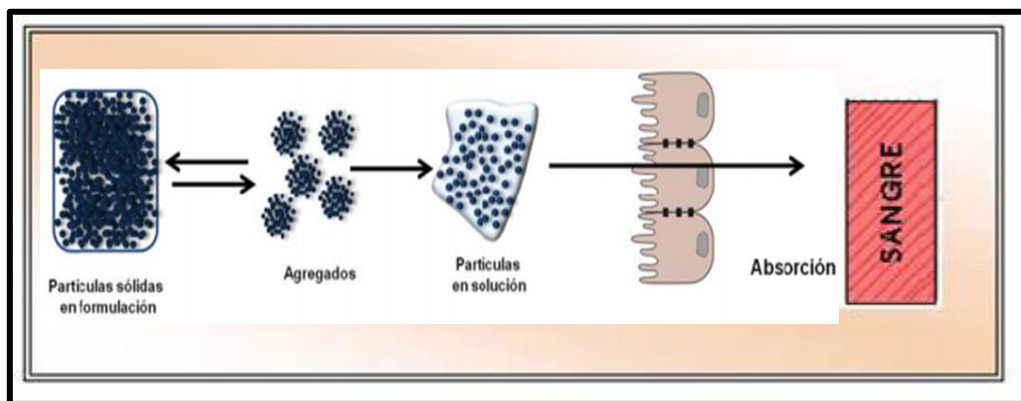


Figura 2 Proceso de disolución de una forma farmacéutica sólida. Aspectos Generales Del Ensayo De Disolución USP I y II Para Formas Farmacéuticas Sólidas, Novartis Pharmaceutical. Fuente: Aguilar, J 2009.

El ensayo de disolución es una prueba físico química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas, este ensayo es básico e imprescindible para la liberación de lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas (Figura 3). Es un ensayo que se emplea desde el comienzo del desarrollo de la formulación y se utiliza también en las fases posteriores ya que permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en formulaciones de liberación controlada y no controlada y permite la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible. (Aguilar, 2009)

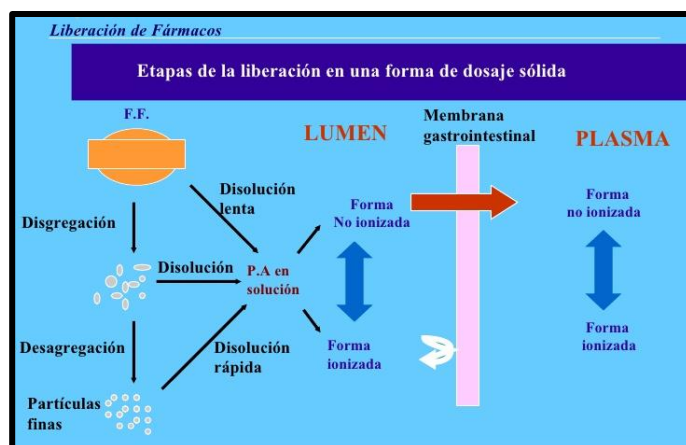


Figura 3 Proceso de disgregación/disolución
Fuente: <https://es.slideshare.net/jhojan151/farmacocineticalliberacion-4>.

En el caso de un producto medicinal multifuente, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia.

2.3.4.1 Aspectos generales de la velocidad de disolución

Las principales funciones del ensayo de disolución son:

- Optimizar la efectividad de la forma farmacéutica
- Verificación rutinaria de la calidad de la producción
- Verificación de la Bioequivalencia
- Guía para el desarrollo de nuevas formulaciones
- Ayuda a seleccionar excipientes
- Asiste en cumplir los requisitos legales
- Ayuda a controlar parámetros de manufactura:
 - Presión de compresión
 - Densidad de la capa
 - Solvente residual
 - Nivel de humedad
- Ayuda a evaluar e interpretar posibles riesgos in vivo debidos a:

- Cambios en el lugar de fabricación
- Cambios en la formulación
- Nuevas potencias

2.3.4.2 Criterios de aceptación

Se aceptarán los requisitos de disolución si el porcentaje de fármaco disuelto cumple con las especificaciones de disolución y el criterio reaceptación descrito en la tabla N° 1 de aceptación según la USP.

Tabla 1

Criterios de aceptación para disolución según USP

FASE	NÚMERO DE UNIDADES	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S1	6	Ninguna unidad inferior a $Q+5\%$
S2	6	Promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q-15\%$
S3	12	Promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q. más de 2 unidades menor que $Q-15\%$ y ninguna unidad menor que $Q-25\%$
$Q = \frac{\text{Cantidad de fármaco disuelto}}{\text{Cantidad declarada}} \times 100 = \%$		

Nota. Q, se define como la cantidad de ingrediente activo (fármaco) disuelto expresado como un porcentaje de contenido declarado.

Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42

2.3.4.3 Métodos de disolución

El ensayo de desintegración de comprimidos ha sido considerado, durante largo tiempo como el único criterio que permitía predecir la eficacia terapéutica de esta forma farmacéutica, para luego descubrir la falta de objetividad del ensayo de desintegración y empezaron a realizarse los estudios de disolución.

En un comienzo los estudios de disolución eran una herramienta para asegurar la calidad de un producto y la uniformidad de diferentes lotes de fabricación, hoy en día existe un nuevo significado, es el de ser capaz de demostrar que la velocidad de disolución es una herramienta que permite asegurar la Bioequivalencia entre medicamentos genéricos. Como lo establecido por la FDA, bajo esta concepción, la Farmacopea de los Estados Unidos USP18, en 1970, incluyó el primer equipo de disolución especial, luego de que se estableciera la correlación entre estudios de disolución “in vitro” y los parámetros de absorción “in vivo”. (Cid, 1992)

Las correlaciones “in vivo”- “in vitro” pueden, en general, obtenerse con cualquier método reproducible en algún líquido apropiado, como por ejemplo agua, HCl o soluciones tamponadas a diferentes pH; seleccionando una velocidad de agitación apropiada que permita evidenciar diferencias entre formas farmacéuticas químicamente equivalentes o entre lote y lote de producción. (Food & Drug Administration, 1997)

2.3.4.4 Componentes de los equipos de disolución

Según Cid (1992) los principales componentes de un equipo de disolución son los siguientes:

2.3.4.4.1 El medio de disolución

Si se considera la desintegración de un comprimido se realiza preferentemente en el estómago, el medio de disolución ideal para estos ensayos debería ser el jugo gástrico, sin embargo, por las dificultades de su obtención y los volúmenes necesarios, el HCl 0,1 N fue de amplia aceptación debido a su pH semejante al del jugo gástrico en ayunas. Debido a características químicas de algunos fármacos, por solubilidad limitada, y la necesidad de establecer una correlación entre ensayos de disolución con los resultados “in vivo”, ha sido necesario emplear otros medios de disolución.

Los medios de disolución entre los cuales podemos citar están: el agua destilada, HCl a diferentes concentraciones, soluciones tamponadas a diferentes pH, soluciones que llevan otros componentes como enzimas, tensioactivos, alcoholes diversos, etc.

2.3.4.4.2 Temperatura

Es el único factor en el cual coinciden todas las técnicas, ya que constituyen un parámetro “in vivo” que puede ser reproducido más fácilmente en el laboratorio. La temperatura empleada en estos ensayos es de 37 °C, la cual,

por afectar marcadamente la solubilidad de los fármacos, debe ser mantenida dentro de los límites de variación muy estrechos de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ mediante el uso de termostatos adecuados.

2.3.4.4.3 Recipiente de disolución

El recipiente donde se efectúa el proceso de disolución es de fundamental importancia, puede variar en el volumen, dependiendo del método que se utilice. (USP 42)

La forma del recipiente influye en la posición en la que se sitúa el comprimido, en el centro donde existe mayor turbulencia que cerca de las paredes del vaso.

Por eso se propone el uso de vasos de fondo redondo, en los cuales el comprimido siempre se encuentra en posición central.

En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro. Las alícuotas se deben filtrar con los filtros que no retengan el principio activo, pero si los excipientes.

2.3.4.4.4 El sistema de agitación

Es un factor de gran importancia en un estudio de disolución de medicamentos. La modalidad más utilizada consiste en una varilla agitadora con paletas, conectada a un motor que le imprime velocidad de agitación regular durante el estudio. (Figura 4)

- **Aparato 1:** También llamado método de la canastilla rotatoria, el sistema de agitación tiene un juego de 6, vástagos conteniendo al final 1 cestillo, el material con el que se confeccionan debe ser de acero inoxidable de calidad 316 L, para que no desprenda partículas, no reaccione, no absorba, ni adsorber la sustancia activa. Cada vástago gira a una velocidad determinada, regulada por un instrumento que controla las revoluciones por minuto.
- **Aparato 2:** También llamado método de las paletas, el sistema contiene un juego de 6 paletas, que deben cumplir con las especificaciones que se describen en las diferentes Farmacopeas. Las paletas rotan a una velocidad programada.

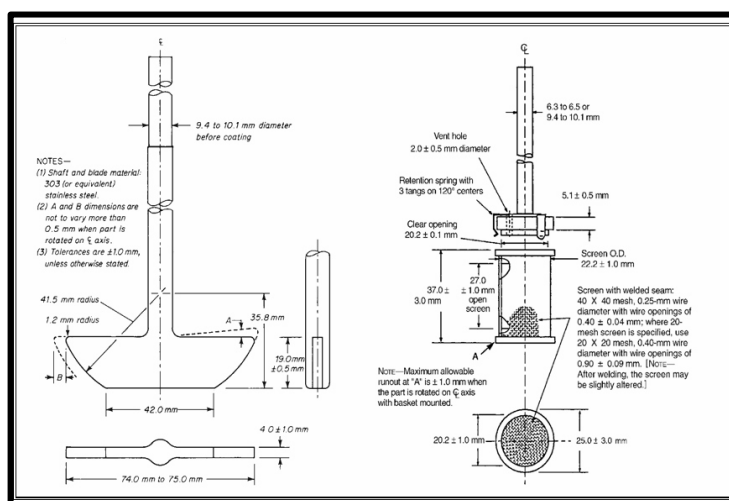


Figura 4 Especificaciones de las paletas y cestillos de acuerdo con la USP 42. Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42

2.3.5 Perfiles de Disolución

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. (CDER, 2006)

Según la OMS el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) se puede utilizar como base para establecer especificaciones de disolución in vitro (OMS, 1994). Éste sistema está realizado en base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos:

- Clase 1: Fármacos de alta solubilidad – alta permeabilidad
- Clase 2: Fármacos de baja solubilidad – alta permeabilidad
- Clase 3: Fármacos de alta solubilidad – baja permeabilidad
- Clase 4: Fármacos de baja solubilidad – baja permeabilidad

Las farmacopeas establecen límites mínimos de porcentaje disuelto desde una forma farmacéutica que aseguran una disponibilidad fisiológica en el paciente. En ensayos de farmacopea solo se obtiene datos sobre la cantidad de principio activo disuelto en un determinado tiempo.

Las condiciones aplicadas en ensayos de disolución, dependiendo de la técnica, originan cinéticas diferentes. Por este motivo en algunas ocasiones es útil establecer perfil de disolución de una forma farmacéutica, que nos permite realizar comparaciones valederas que vayan cumpliendo etapas de liberación del principio activo de acuerdo a un plan definido.

Para Cid (1992) el perfil de disolución consiste en tomar muestras intermedias durante la duración del ensayo, con el fin de obtener una curva de disolución del principio activo.

2.3.5.1 Comparaciones de los perfiles de disolución

Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud:

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comprobar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida de error relativo entre las dos curvas.

El factor de similitud (f_2) es una transformación de la raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. (CDER, 2006)

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos analizados.

Este método independiente de modelo es más convincente para la comparación de los perfiles de disolución disponibles.

2.3.6 Glosario

2.3.6.1 Alternativa Farmacéutica

- **INS:** Productos que dentro del concepto de producto similar: a) contienen el mismo PA terapéutico, siendo diferente la salificación,

esterificación o complejación del mismo. b) se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología.

- **DIGEMID:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), pero difieren en la forma farmacéutica (comprimidos o cápsulas); o en la forma química (sal o éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de IFA por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

2.3.6.2 Biodisponibilidad

- **FDA:** Como la capacidad y velocidad (tiempo insumido) con que un principio activo alcanza la biofase. La biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica.

2.3.6.3 Bioequivalencia

- **FDA:** Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad genérica en estudio. Se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada especialidad. El producto genérico es bioequivalente con el comparador cuando sus valores del AUC, se encuentran dentro del IC del 90% (80%-125%).

2.3.6.4 Equivalencia terapéutica

- **FDA:** Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o *in-vitro*.

2.3.6.5 Equivalentes farmacéuticos

- **DIGEMID:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

2.3.6.6 Equivalentes terapéuticos

- **DIGEMID:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto.

2.3.6.7 Especialidad farmacéutica genérica

- **INS:** “La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad este suficientemente establecido por su continuado uso

clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe de demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia”.

2.3.6.8 Intercambiabilidad

- **DIGEMID:** Cualidad de ser producto equivalente farmacéutico intercambiable.

2.3.6.9 Medicamentos multifuente

- **INS:** Medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en Principio Activo (P.A.) y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento innovador ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad. Las diferentes sales, esteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del P.A. se considerarán iguales, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.
- **OPS:** Medicamento similar a un producto de referencia o innovador, que pretende ser intercambiable con este, generalmente producido después de la expiración o renuncia de la protección de patente o de otros derechos de exclusividad, comprobada su eficacia, seguridad y calidad

- **OMS:** Es un producto de origen multifuente, que aparece en el mercado una vez vencida la patente y está constituido por principios activos de demostrada eficacia y seguridad, estos deben ser bioequivalentes e intercambiables.
- **FDA:** Son aquellos que se comercializan con su nombre multifuente o INN. Para su registro se le exigen pruebas de certificación de la calidad: Cinética de disolución comparativa del Medicamento Multifuente Vs. Innovador (In Vitro), y la bioequivalencia estudio comparativo del medicamento innovador Vs. multifuente el fundamento es no encontrar diferencias significativas entre la farmacocinética y seguridad de ambos medicamentos. Los parámetros que se determinan son: la concentración máxima (Cmax) y Área Bajo la Curva (AUC).

2.3.6.10 Medicamento multifuente intercambiable

- **INS:** Es el medicamento con el mismo P.A. y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones establecidas en la farmacopea, iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos multifuente intercambiables y se identifique con su denominación genérica.

2.3.6.11 Medicamento innovador o producto farmacéutico innovador

- **FDA y OMS:** Es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación: Pre clínica a clínicos: Fase I, Fase II, y Estudios de Fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinado la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro, en la FDA, o la OMS, donde se entrega las evidencias del estudio. El P.A. del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años).

2.3.6.12 Medicamento similar

- **OMS:** Es un producto no innovador que corresponde a la definición de producto de origen “multifuentes” o producto similar que ha demostrado Bioequivalencia y puede ser declarado Intercambiable.

2.3.6.13 Perfil de disolución

- **INS:** Determinación experimental de la velocidad con la que el P.A. se disuelve, bajo condiciones controladas, a partir de la forma farmacéutica.

2.3.6.14 Producto de referencia o comparador

- **DIGEMID:** Producto farmacéutico con el cual el producto multifuentes pretende ser intercambiable.
- **OMS:** Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.

2.3.6.15 Producto farmacéutico intercambiable

- **DIGEMID:** Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.
- **INS:** Equivalente terapéutico de un medicamento de referencia, comprobados esencialmente, los mismos efectos de eficacia y seguridad

2.3.6.16 Producto innovador

- **DIGEMID:** Generalmente es aquel que fue autorizado por primera vez sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia. Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de una nueva formulación-nuevo principio activo (fases pre-clínicas y fases clínicas I, II, III). Puede ser el producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria.

2.3.6.17 Productos multifuente

- **DIGEMID:** Son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes, que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.

2.3.6.18 Protocolo

- **INS:** Documento que establece los objetivos, procedimientos y métodos analíticos que se pretende utilizar para analizar los datos obtenidos de un determinado estudio. Describe los procedimientos administrativos que se utilizarán para cumplir con los requerimientos regulatorios, relacionados con: el reporte de eventos adversos, el consentimiento informado, los procedimientos normalizados de operación y la publicación de los datos, entre otros.

2.3.6.19 Prueba de disolución

- **INS:** Prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

2.3.6.20 Reproducibilidad

- **INS:** Asegura la capacidad del método analítico de proporcionar resultados experimentales reproducibles cuando se somete a

modificaciones que pueden presentarse durante la aplicación rutinaria, tales como diferentes analistas, diferentes instrumentos equivalentes, diferentes lotes de reactivos y/o consumibles.

2.3.6.21 Sustancia de referencia

- **INS:** Sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con la sustancia en evaluación.

2.3.6.22 Validación

- **INS:** Evidencia experimental documentada de que un método analítico cumple con el propósito para el que fue diseñado.

III. METODOLOGIA

3.1 Tipo y diseño de investigación

El diseño de investigación es No Experimental, descriptivo correlacional-explicativo, transversal y prospectivo.

3.2 Unidad de análisis

Comprimido de Benzodiacepina innovador y multifuente disponible en el mercado peruano.

3.3 Población de estudio

Comprimidos de Alprazolam, Clonazepam y Diazepam innovadores y multifuente de fabricación nacional e importados disponibles en el mercado peruano.

3.4 Tamaño de muestra

- **Grupo Innovador:** 150 comprimidos de un mismo lote por principio activo.
- **Grupo Multifuente 1:** 150 comprimidos de un mismo lote.
- **Grupo Multifuente 2:** 150 comprimidos de un mismo lote.

3.5 Selección de muestra

Se seleccionó por conveniencia 3 productos de Alprazolam, Clonazepam y Diazepam de acuerdo al grupo de estudio, comercializados en el mercado peruano con registro sanitario vigente, eligiendo el lote de manera aleatoria.

3.5.1 Criterios de inclusión:

- Comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg.

3.5.2 Criterios de exclusión

- Benzodiacepinas en otras formas farmacéuticas.
- Comprimidos de benzodiacepinas diferentes a las que contienen los principios activos de estudio y de diferente concentración.

3.6 Técnicas de recolección de datos

3.6.1 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

- Recolección de la muestra de estudio: comprimidos de benzodiacepinas según los criterios de inclusión y exclusión. Se tuvo en cuenta que pertenezcan a un mismo lote según el principio activo y la concentración de interés.
- Se realizó el perfil de disolución siguiendo el procedimiento establecido en la USP para cada comprimido según el principio activo. Se tomaron 8 tiempos de muestreo: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.
- El análisis cuantitativo del principio activo se efectuó por triplicado, mediante los diferentes métodos descritos en la USP.
- Los ensayos de uniformidad de contenido, variación de peso, dureza, desintegración y friabilidad se realizaron conforme a lo establecido en la USP.
- Los resultados obtenidos fueron sometidos a diferentes análisis matemáticos y estadísticos para poder obtener conclusiones.
- Todos los resultados se compararon con el producto de referencia para establecer si existe o no diferencia alguna.

3.6.2 Procedimientos

3.6.2.1 Especialidades farmacéuticas

Comprimidos de Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg comercializados en el mercado peruano.

3.6.2.2 Pruebas generales (Alprazolam, Clonazepam y Diazepam)

3.6.2.2.1 Fuerza de Ruptura (dureza) de tabletas

➤ Consideraciones preliminares

- *Unidades de medición*

- Kilopondios (kp)
- Strong Cobb (USC)
- Newton (N)

1 kilopondio (kp) = 1 kilogramofuerza (kgf) = 9,80
Newtons (N)

- *Orientación de la tableta*

- Dado que la fuerza de ruptura puede depender de la orientación de la tableta en el equipo de medición, se recomienda establecer una orientación estándar para todas las unidades a analizar.
- Tabletas redondas (sin ranura): La orientación de las tabletas para la prueba no es crítica, es factible colocar la tableta en cualquier posición.
- Todo equipo utilizado para medir la fuerza de ruptura de las tabletas consta de 2 mordazas o

platinas paralelas entre sí, en tal sentido se recomienda:

- ✓ *Tabletas ranuradas*: Orientar las tabletas con las ranuras paralelas a las caras de la platina.
- ✓ *Tabletas de forma capsular o alargada*: Colocar las tabletas entre las 2 platinas o mordazas con el eje más largo perpendicular a las caras de las platinas del equipo.

- ***Número de unidades***

- La prueba se realiza con 20 unidades.

- ***Especificación***

- La especificación para esta prueba está sujeta al producto a analizar

➤ **Equipos e instrumentos**

- Durómetro

➤ **Pasos a seguir**

- Poner en funcionamiento el equipo, se selecciona la unidad de trabajo para la dureza “(kp)” de kilopondios. Si se desea cambiar a otra unidad se presiona “Mode” (tecla A) y la tecla de unidad de dureza deseada (N) de acuerdo a la técnica analítica utilizada.
- Al mismo tiempo, la barra medidora se abre para dar campo a la tableta a ensayar, se retira el protector plástico y coloca la primera tableta entre la barra estacionaria y la barra medidora (movible).

- Colocar el protector plástico en su lugar para prevenir la proyección de las partículas de la tableta y presionar el botón “TEST”.
- La barra medidora movable inicia su movimiento horizontal hacia la barra estacionaria de modo que presiona a la tableta hasta provocar su ruptura. En ese momento en la pantalla se visualizará el valor de la dureza obtenida de cada tableta.
- La barra medidora se abre automáticamente, dando el espacio necesario para proceder a limpiar la zona, retirar el protector plástico y con la ayuda de una brocha eliminar la tableta rota.
- Luego de realizada la limpieza, colocar la siguiente tableta a ensayar y proceder como se indica desde el segundo punto.

➤ **Cálculos e interpretación de resultados**

- **CONFORME:** El valor promedio obtenido de 20 unidades no debe encontrarse fuera de especificación y el valor obtenido de no más de 2 unidades se encuentra fuera de especificación.
- **NO CONFORME:** El valor promedio obtenido de 20 unidades se encuentra fuera de especificación y/o el valor obtenido de más de 2 unidades se encuentra fuera de especificación.

- De obtener resultado no conforme, se debe repetir la prueba con 20 unidades adicionales; los valores obtenidos deben encontrarse dentro de la especificación.

3.6.2.2.2 Velocidad de desintegración

➤ Equipos e instrumentos

- Aparato de Desintegración de Tabletas que consta de:
 - Un montaje de canastilla-gradilla (Ver anexo 1)
 - Un beaker de 1 000 mL de capacidad.
 - Una disposición termostática para calentar el líquido entre 35 °C y 39 °C.
 - Un dispositivo para elevar y sumergir la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto recorriendo una distancia de no menos de 53 mm y no más de 57 mm.
 - Discos (según se requiera).

➤ Pasos a seguir

- En un vaso beaker de 1 000 mL de capacidad colocar el medio de desintegración.
- El volumen del líquido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende a no menos de 25 mm del fondo del recipiente, en el recorrido descendente. En

ningún momento debe quedar sumergida la parte superior del montaje canastilla-gradilla.

- Verificar que el medio especificado como líquido de inmersión (agua purificada) este a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Controlar la temperatura del baño de agua manteniendo el termómetro sumergido durante todo el ensayo.
- Colocar la forma farmacéutica sólida a evaluar en cada uno de los seis tubos de la canastilla.
- Según se requiera, colocar los discos a cada uno de los seis tubos de la canastilla, con la base de mayor diámetro hacia la muestra.
- Colocar el montaje canastilla-gradilla suspendida en el medio de desintegración y encender el equipo. El tiempo requerido para el recorrido ascendente es igual al tiempo del recorrido descendente y el cambio de sentido se produce en una transición suave y no con un movimiento abrupto.
- Con la ayuda de un cronómetro, medir el tiempo de desintegración de cada una de las muestras (formas farmacéuticas sólidas evaluadas).
- Se considera que las muestras se han desintegrado y se registra el tiempo de desintegración cuando:
 - No quedan residuos en la canastilla.

- Los residuos de la muestra (forma farmacéutica sólida evaluada) constituyen una masa blanda sin presencia de contenido (polvo, gránulos, etc.)
- Quedan fragmentos insolubles del recubrimiento, que permanecen en la canastilla o se adhieren a la superficie del disco.
- Registrar el tiempo de desintegración de cada unidad en el formato respectivo.

➤ **Cálculos e interpretación de resultados**

- Se cumplen los requisitos si los resultados obtenidos con las 6 unidades evaluadas se ajustan a la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2

Criterios de aceptación con 6 tabletas según USP 42

N° de Unidades Analizadas	Criterio de Aceptación
6	Todas las unidades se han desintegrado completamente dentro del tiempo especificado.

Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42

- Si 1 o 2 unidades no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 unidades adicionales (Tabla 3):

Tabla 3

Criterios de aceptación con 18 tabletas según USP 42

N° de Unidades Analizadas	Criterio de Aceptación
6 + 12 = 18	Si no menos de 16 unidades de las 18 evaluadas se desintegran completamente.

Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42

- **CONFORME:** Cumple con la especificación.
- **NO CONFORME:** Los resultados obtenidos no cumplen con la especificación.

3.6.2.2.3 Uniformidad de peso

➤ Equipos e instrumentos

- Balanza analítica
- Pinzas
- Hisopos

➤ Pasos a seguir

- Proceder a tomar 20 unidades al azar de forma equitativa de todos los blísteres o folios muestreados.
- Para el caso de producto terminado tomar las unidades de forma equitativa de la fracción de inicio, medio y final del envasado.
- Pesar las unidades colocando antes papel glassine en el platillo de la balanza, tarar, colocar la unidad con la ayuda de una pinza, esperar a que estabilice la balanza e imprimir el valor obtenido, quitar la unidad y reemplazarla por otra; seguir el mismo procedimiento para el resto de unidades.
- Imprimir los resultados (modo estadístico) e interpretar los resultados.
- Registrar el resultado en la hoja de trabajo analítica.

➤ Cálculos e interpretación de resultados

- **CONFORME:** Cumple con la especificación.

- Si no más de 2 de los pesos individuales se desvían en más del porcentaje permitido en la tabla 1 y ninguna unidad se desvía en más de 2 veces dicho porcentaje.
- **NO CONFORME:** Los resultados obtenidos no cumplen con la especificación.
- **UNIFORMIDAD DE PESO:** 160 mg/tab. $\pm 7,5\%$
(148 - 172) mg/tab. Proceder según BP vigente
Apéndice XII C. Uniformidad de Peso.

3.6.2.2.4 Friabilidad

➤ Equipos e instrumentos

- Balanza analítica
- Friabilómetro
- Hisopos
- Pinzas

➤ Pasos a seguir

- Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, tomar una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor a 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas enteras.
- Debe quitarse el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba.
- Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor. Hacer girar el tambor a 25 RPM x 4 minutos

y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesar con exactitud.

- Generalmente la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba.

➤ Cálculos e interpretación de resultados

- **CONFORME:** Cumple con la especificación (pérdida de peso menor al 1%).
- **NO CONFORME:** Los resultados obtenidos no cumplen con la especificación.

3.6.2.3 Pruebas específicas

3.6.2.3.1 Alprazolam

➤ Dosaje

ALPRAZOLAM : 0,500 (0,450 – 0,550) mg/tab.
(%) : (90% - 110%)

- Método: Cromatografía de Líquidos (HPLC).

- *Sistema cromatográfico:*

Fase Móvil	:	Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de: Acetonitrilo : Cloroformo : Alcohol butílico : Ácido acético glacial : Agua (850:80:50:0.5:20) respectivamente. Homogeneizar. Realizar ajustes si fuera necesario.
Columna	:	L3, 150 mm x 4.6 mm x 5 µm.
Temperatura de columna	:	25° C.
Detector	:	UV, 254 nm.
Velocidad de flujo	:	2,0 mL/minuto. 20 µL (celda de medida de máxima sensibilidad).
Volumen de inyección	:	50 µL (celda estándar).

- *Aptitud del Sistema:*

Resolución : No menos de 2 entre el Triazolam y Alprazolam. No es mayor de 1,5

Desviación estándar : No más de 2% entre cinco inyecciones repetidas
relativa del estándar.

- Preparación del estándar de aptitud:

Preparar 0,25 mg/mL de Triazolam en acetonitrilo.

Asi mismo preparar 0,25 mg/mL de ER (estándar de referencia) Alprazolam USP en la preparación previa de Triazolam con acetonitrilo.

- Preparación del estándar:

Fue de 25 µg de ER Alprazolam USP, a partir de la solución madre del estándar en acetonitrilo.

- Preparación de la muestra:

Tomar no menos de 20 tabletas y moler a polvo fino:

Pesar con exactitud alrededor de 3200 mg de muestra (equivalente a 10 mg de Alprazolam), transferir a un matraz volumétrico adecuado.

Agregar una cantidad de agua equivalente al 1% del volumen del matraz. Transferir una cantidad de solución de estándar interno equivalente al 10% del volumen del matraz, agitar vigorosamente durante 10 minutos y diluir con acetonitrilo a %volumen del matraz.

- Cálculos:

$$\text{Alprazolam } mg/tab = \frac{A_{Mp}}{A_{St}} \times \frac{W_{St}}{20} \times Pot_{St} \times \frac{100}{W_{Mp}} \times PP$$

Donde:

- A Mp : Área del pico de Alprazolam en solución muestra.
- A St : Área del pico de Alprazolam en solución estándar.
- W St : Peso del estándar expresado en mg
- Pot St : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.
- W Mp: Peso de la muestra expresada en mg.
- PP : Peso promedio expresado en mg
- 20 : Número de la muestra

➤ Uniformidad de contenido

Alprazolam (UC):

Valor de Aceptación $AV \leq L1 \%$ ($L1 = 15\%$)

- Método: Uniformidad de Contenido.
 - Nota: Fase móvil, estándar de Aptitud de sistema y condiciones cromatográficas son las mismas que el dosaje.
- Preparación del estándar:

Realizar una dilución de 0,032 mg/mL de triazolam en acetonitrilo (estándar interno) en un matraz de 50 mL.

Luego realizar una dilución de 0,025 mg/mL de ER alprazolam USP en solución de estándar interno en un matraz de 200 mL.
- Preparación de la Muestra:

Agregar una tableta (equivalente a 0,5 mg de Alprazolam) a un matraz volumétrico de 25 mL. Agregar 0,4 mL de agua directamente sobre la tableta, dejar la tableta en reposo durante 2 minutos y luego agitar por rotación suave el recipiente para dispersar la tableta. Por cada 0,25 mg de Alprazolam contenido en la tableta agregar 10 mL de solución estándar interno al recipiente. Agitar y centrifugar si fuera necesario.

- Cálculos:

$$\% \text{ Alprazolam} = \frac{A_{Mp}}{A_{St}} \times \frac{W_{St}}{200} \times \frac{10}{50} \text{Pot St} \times \frac{25}{0,5} \times 100$$

Donde:

A_{Mp} : Área de la muestra.

A_{St} : Área del estándar.

W_{St} : Peso del estándar expresado en mg.

Pot St : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

0,5 : mg de Alprazolam por tableta.

200 : Volumen del matraz

Determinar con los datos obtenidos:

\bar{X} : Promedio porcentual de 10 unidades (o de 30 unidades de ser el caso).

s : Desviación estándar de 10 o 30 unidades.

n : Número de unidades evaluadas.

k : Constante de aceptabilidad.

Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$.

Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$.

Calcular el valor de aceptación:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

M a aplicar cuando $T \leq 101,5\%$:

Si $98,5\% < \bar{X} < T \longrightarrow M = \bar{X}$, por tanto $AV = ks$

Si $\bar{X} < 98,5\% \longrightarrow M = 98,50\%$, por tanto $AV = 98,5 - \bar{X} + ks$

Si $\bar{X} > T \longrightarrow M = 101,50\%$ por tanto $AV = \bar{X} - 101,5 + ks$

Donde:

AV : Valor de Aceptación
 T : Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación
 M : Valor de referencia

Criterios:

Para 10 unidades AV es $\leq L1 \%$ ($L1 = 15\%$)

De no cumplir con 10 unidades, evaluar 20 unidades más.

Para 30 unidades AV es $< L1 \%$ ($L1 = 15\%$) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación esta fuera del intervalo: $0,75 M - 1,25 M$.

➤ **Velocidad de disolución**

Alprazolam (Aparato 1, 30 min) : No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada.

• **Condiciones de trabajo:**

Aparato 1 : Paletas; 100 r.p.m.
 Medio de disolución : Solución amortiguadora; 500 mL a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
 Tiempo : 45 minutos.

• **Método: Cromatografía de Líquidos (HPLC)**

Sistema Cromatográfico:

Fase Móvil : Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de

		Acetonitrilo:Tetrahidro furano:Solución Amortiguadora (35: 5: 60).
Columna	:	L7 , 300 mm x 4.6 mm x 5 μ m
Temperatura de columna	:	25° C.
Detector	:	UV, 254 nm.
Velocidad de flujo	:	1 mL/minuto.
Volumen de inyección	:	100 μ L (celda de medida de máxima sensibilidad)
Factor de Asimetría	:	No mayor de 2.
Desviación estándar relativa	:	No más de 3%, solución estándar.

- **Preparación de la solución amortiguadora:**

Disolver 80 g de fosfato monobásico de potasio y 20 g de fosfato dibásico de potasio en 1 L de agua. Agregar, mezclando, solución de ácido fosfórico o de hidróxido de potasio (45 en 100), según sea necesario para ajustar la solución de modo tal, que la solución resultante tenga un pH de $6,0 \pm 0,1$. Preparar una dilución 1:10 de la solución anterior para obtener una solución con un pH de $6,0 \pm 0,1$.

- **Preparación del estándar:**

Realizar una dilución de 0,05 mg/mL de ER Alprazolam USP en metanol. Agregar 50 mL de solución madre amortiguadora y 250 mL de agua a un matraz de 500 mL. Agregar al matraz 5 mL de la solución anteriormente preparada por cada 0,25 mg de

Alprazolam contenido en la tableta en análisis. Diluir con agua a volumen del matraz.

- **Preparación de la muestra:**

Una vez que haya alcanzado las condiciones establecidas, agregar una tableta al vaso de disolución; terminada la disolución muestrear 20 mL de cada vaso y filtrar por membrana de nylon 0,45 µm eliminando los primeros 10 mL del filtrado e inyectar (Concentración aproximada 0,00056 mg/mL de Alprazolam).

- **Cálculos:**

$$\text{Alprazolam (\%)} = \frac{A M}{A St} \times \frac{W St}{100} \times \frac{10}{50} \times \frac{2}{20} \times Pot St \times \frac{500}{0,5} \times 100$$

Donde:

A M	:	Área de la muestra.
A St	:	Área del estándar.
W St	:	Peso del estándar expresado en mg.
Pot St	:	Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.
0,5	:	mg de Alprazolam por tableta.
20	:	Muestra del vaso

➤ **Perfil de disolución**

Para el caso del perfil de disolución se realizó el mismo procedimiento usado para medir la velocidad de disolución, pero las alícuotas a extraer se realizarán de acuerdo a parámetros de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

En la tabla 4, se presenta las condiciones del ensayo de perfil de disolución para Alprazolam.

Tabla 4

Parámetros del perfil de disolución para Alprazolam 0,5 mg, según USP 42.

Condiciones del perfil de disolución	
Aparato	1
rpm	100
Tiempo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.
Medio	Solución amortiguadora pH 6,0
Volumen de medio	500 mL
Temperatura	37 +/- 0,5°C
Cuantificación	Cromatografico

Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42.

3.6.2.3.2 Clonazepam

➤ Dosaje

CLONAZEPAM : 0,500 (0,450 – 0,550) mg/tab.
(%) : (90% - 110%)

- **Método: Cromatografía de Líquidos (HPLC).**

- *Sistema cromatográfico:*

Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de:

Solución amortiguadora: metanol grado HPLC: tetrahydrofurano grado HPLC (600:520:130) respectivamente. Homogeneizar. Realizar ajustes si fuera necesario.

Fase Móvil

: Solución amortiguadora:
Transferir 6,6 g de fosfato dibásico de amonio anhidro a un matraz volumétrico de 1 000 mL agregar 950 mL de agua purificada, llevar a pH 8 con ácido ortofosfórico 1N o hidróxido de sodio 1N. Llevar a volumen de 1 000 mL con

	agua purificada y mezclar.
Columna	: L7 (octilsilano), 150 mm x 4,6 mm x 5 μ m.
Temperatura de columna	: 25° C.
Detector	: UV, 254 nm.
Velocidad de flujo	: 1 mL/minuto.
Volumen de inyección	: 10 μ L (celda de medida de máxima sensibilidad). 50 μ L (celda estándar).
Tiempo de retención relativo	: Clonazepam 1. Compuesto relacionado A de Clonazepam 2,2. Compuesto relacionado B de Clonazepam 2,5. 10 minutos para solución estándar.
Tiempo de corrida	: 20 minutos para solución estándar de aptitud y muestras.

- *Aptitud del Sistema:*

Resolución	: No menos de 2 entre el Compuesto relacionado A de Clonazepam y Compuesto relacionado B de Clonazepam. : No es mayor de 1,5.
Factor de asimetría	
Desviación estándar relativa	: No más de 2% entre cinco inyecciones repetidas del estándar.
Diluyente:	Preparar una mezcla de agua purificada: metanol: tetrahidrofurano (60:52:13)

• **Preparación del estándar de aptitud:**

Pesar con exactitud alrededor de 5 mg de ER Clonazepam, 5 mg de compuesto relacionado A de Clonazepam y 5 mg de compuesto relacionado B de Clonazepam; transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de diluyente, llevar al ultrasonido hasta disolver y llevar a volumen con diluyente. Transferir 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar a volumen con

diluyente. Homogeneizar. Filtrar por membrana HVLP de 0,45 μm e inyectar (Concentración aproximada: 0,04 mg/mL de Clonazepam, 0,04 mg/mL de compuesto relacionado A de Clonazepam y 0,04 mg/mL de compuesto relacionado B de Clonazepam).

- **Preparación del estándar:**

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de ER Clonazepam, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 100 mL de diluyente, llevar al ultrasonido hasta disolver y llevar a volumen con diluyente. Homogeneizar. Filtrar por membrana HVLP de 0,45 μm e inyectar (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL de Clonazepam).

- **Preparación de la muestra:**

Tomar no menos de 20 tabletas y moler a polvo fino:
Pesar con exactitud alrededor de 3200 mg de muestra (equivalente a 10 mg de Clonazepam), transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 75 mL de diluyente y llevar a ultrasonido la muestra por 30 minutos con agitación intermitente cada 5 minutos y evitando se caliente, atemperar y llevar a volumen con diluyente. Homogeneizar. Filtrar por membrana HVLP de 0,45 μm e inyectar (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL de Clonazepam).

- **Cálculos:**

$$\text{Clonazepam } mg/tab = \frac{A_{Mp}}{A_{St}} \times \frac{W_{St}}{20} \times Pot_{St} \times \frac{100}{W_{Mp}} \times PP$$

Donde:

A Mp : Área del pico de Clonazepam en solución muestra.

A St : Área del pico de Clonazepam en solución estándar.

W St : Peso del estándar expresado en mg

Pot St: Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

W Mp: Peso de la muestra expresada en mg.

PP : Peso promedio expresado en mg

20 : Cantidad de la muestra

➤ **Uniformidad de contenido**

Clonazepam (UC):

Valor de Aceptación $AV \leq L1 \%$ ($L1 = 15\%$)

- **Método: Uniformidad de Contenido.**

- Nota: Fase móvil, estándar de Aptitud de sistema y condiciones cromatográficas son las mismas que el dosaje.

- **Preparación del estándar:**

Pesar con exactitud alrededor de 20 mg de ER Clonazepam, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 50 mL de diluyente, llevar al ultrasonido hasta disolver y llevar a volumen con diluyente. Transferir 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar a volumen con diluyente. Homogeneizar. Filtrar por membrana HVLP

de 0,45 μm e inyectar (Concentración aproximada: 0,02 mg/mL de Clonazepam).

- **Preparación de la Muestra:**

Agregar una tableta (equivalente a 0,5 mg de Clonazepam) a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar 10 mL de diluyente y agitar manualmente procurando la humectación de la tableta y llevar al ultrasonido por 20 minutos con agitación intermitente cada 5 minutos, atemperar y llevar a volumen con diluyente. Homogeneizar. Filtrar por membrana de 0,45 μm e inyectar (Concentración aproximada: 0,02 mg/mL de Clonazepam).

- **Cálculos:**

$$\% \text{ Clonazepam} = \frac{A_{Mp}}{A_{St}} \times \frac{W_{St}}{200} \times \frac{10}{50} \text{Pot}_{St} \times \frac{25}{0,5} \times 100$$

Donde:

A Mp : Área de la muestra.

A St : Área del estándar.

W St : Peso del estándar expresado en mg.

Pot : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

0,5 : mg de Clonazepam por tableta.

200 : Volumen del matraz

Determinar con los datos obtenidos:

\bar{X} : Promedio porcentual de 10 unidades (o de 30 unidades de ser el caso).

s : Desviación estándar de 10 o 30 unidades.

n : Número de unidades evaluadas.

k : Constante de aceptabilidad.

Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$.

Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$.

Calcular el valor de aceptación:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

M a aplicar cuando $T \leq 101,50\%$:

Si $98,5\% < \bar{X} < T \longrightarrow M = \bar{X}$, por tanto $AV = ks$

Si $\bar{X} < 98,5\% \longrightarrow M = 98,5\%$, por tanto $AV = 98,5 - \bar{X} + ks$

Si $\bar{X} > T \longrightarrow M = 101,5\%$, por tanto $AV = \bar{X} - 101,5 + ks$

Donde:

AV : Valor de Aceptación

T : Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación

M : Valor de referencia

Criterios:

Para 10 unidades AV es $\leq L1\%$ ($L1 = 15$)

De no cumplir con 10 unidades, evaluar 20 unidades más.

Para 30 unidades AV es $< L1\%$ ($L1 = 15$) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación esta fuera del intervalo: $0,75 M - 1,25 M$.

➤ Velocidad de disolución

Clonazepam (Aparato 2, 45 min) : No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada.

- **Condiciones de trabajo:**

Aparato 2	:	Paletas; 75 r.p.m.
Medio de disolución	:	Agua purificada; 900 mL a 37 °C ± 0,5 °C.
Tiempo	:	45 minutos.

- **Método: Cromatografía de Líquidos (HPLC)**

- Sistema Cromatográfico:

Fase Móvil	:	Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de agua purificada: metanol grado HPLC: acetonitrilo (400: 300: 300).
Columna	:	L1 (octadecilsilano), 300 mm x 4,0 mm x 5 µm
Temperatura de columna	:	25° C.
Detector	:	UV, 254 nm.
Velocidad de flujo	:	1 mL/minuto.
Volumen de inyección	:	100 µL (celda de medida de máxima sensibilidad)
Tiempo de retención	:	5,5 minutos aproximadamente.
Tiempo de corrida	:	8 minutos aproximadamente.
Factor de Asimetría	:	No mayor de 2.
Desviación estándar relativa	:	No más de 2 %, solución estándar.

- **Preparación del estándar:**

Pesar con exactitud alrededor de 28 mg de ER Clonazepam a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 20 mL de metanol grado HPLC, someter al ultrasonido hasta disolver, atemperar y llevar a volumen con metanol. Tomar 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y enrasar con metanol. Tomar una alícuota de 2 mL a un

matraz volumétrico de 200 mL y enrasar con medio de disolución. Homogeneizar y filtrar por membrana de nylon 0,45 µm e inyectar (Concentración aproximada: 0,00056 mg/mL de Clonazepam).

- **Preparación de la muestra:**

Una vez que haya alcanzado las condiciones establecidas, agregar una tableta al vaso de disolución; terminada la disolución muestrear 20 mL de cada vaso y filtrar por membrana de nylon 0,45 µm eliminando los primeros 10 mL del filtrado e inyectar (Concentración aproximada 0,00056 mg/mL de Clonazepam).

- **Cálculos:**

$$\text{Clonazepam (\%)} = \frac{A M}{A St} \times \frac{W St}{100} \times \frac{10}{50} \times \frac{2}{200} \times Pot St \times \frac{900}{0,5} \times 100$$

Donde:

A M	: Área de la muestra.
A St	: Área del estándar.
W St	: Peso del estándar expresado en mg.
Pot St	: Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.
0,5	: mg de Clonazepam por tableta.
900	Volumen de disolución

➤ **Perfil de disolución**

Para el caso del perfil de disolución se realizó el mismo procedimiento usado para medir la velocidad de disolución, pero las alícuotas a extraer se realizarán de acuerdo a parámetros de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

En la tabla 5, se presenta las condiciones del ensayo de perfil de disolución para Clonazepam.

Tabla 5

Parámetros del perfil de disolución para Clonazepam 0,5 mg, según USP 42.

Condiciones del perfil de disolución	
Aparato	2
rpm	75
Tiempo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.
Medio	Agua desgasificada
Volumen de medio	900 mL
Temperatura	37 +/- 0,5°C
Cuantificación	Cromatografico

Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42

3.6.2.3.3 Diazepam

➤ Dosaje

DIAZEPAM : 10 (9 - 11) mg/tab.
(%) : (90% - 110%)

• Método. - Cromatografía de Líquidos (HPLC)

	Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de:
Fase móvil	: Acetonitrilo HPLC : Agua purificada : Metanol HPLC (2 : 2 : 1)
Detector	: UV, 254 nm
Columna	: L1 (octadecilsilano), 150 mm x 4,6 mm x 5 µm (Zorbax SB)
Velocidad de flujo	: 1,4 mL/min
Temperatura	: 25°C

Volumen de inyección : 5 μ L

Tiempo de retención : Nordazepam 3,5 minutos aproximadamente

Diazepam 4,3 minutos aproximadamente

Tiempo de corrida : 7 minutos Aproximadamente

- *Sistema cromatográfico:*

- *Aptitud del Sistema.-*

Factor de : No más de 2 para cada analito, en la solución de aptitud del
asimetría sistema.

Resolución : No menos de 4 entre Nordazepam y Diazepam, en la
solución de aptitud del sistema.

Desviación : No más de 2 % entre inyecciones repetidas para el pico de
estándar Diazepam, en la solución de aptitud del sistema. (Realizar
relativa 5 inyecciones consecutivas de la aptitud del sistema)

Eficiencia : No menos de 5 000 platos teóricos para el pico de
de columna Diazepam, en la solución de aptitud del sistema.

Preparación : Pesar con exactitud alrededor de 10 mg de ER Nordazepam
de la y 10 mg de ER Diazepam, transferir a fiola de 100 mL,
solución de disolver y diluir a volumen con metanol. Homogeneizar,
aptitud del filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μ m y de
sistema.- 25 mm de diámetro e inyectar. (Conc. 0,1 mg/mL
Nordazepam y 0,1 mg/mL Diazepam)

- **Preparación del estándar:**

Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de ER (estándar
de referencia) Diazepam, transferir a fiola de 100 mL,
disolver con 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido

por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos. Diluir a volumen con metanol y homogeneizar. Medir exactamente 10.0 mL de esta solución, transferir a fiola de 50 mL y diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 µm y de 25 mm de diámetro e inyectar. (Conc. 0,1 mg/mL Diazepam)

- **Preparación de la muestra:**

Tomar no menos de 20 tabletas y moler a polvo fino.

Pesar con exactitud alrededor de 160 mg de polvo (equivalente a 10 mg de Diazepam), transferir a fiola de 100 mL, adicionar 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos. Diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 µm y de 25 mm de diámetro e inyectar. (Conc. 0,1 mg/mL Diazepam).

- **Cálculos:**

$$\text{Diazepam } \frac{\text{mg}}{\text{tab}} = \frac{A M}{A St} \times \frac{W St}{20} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{100}{W M} \times PP$$

Donde:

AM : Área de la muestra

ASt : Área del estándar

WSt	:	Peso del estándar expresado en mg
Pot St	:	Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual
WM	:	Peso de la muestra expresada en mg
PP	:	Peso promedio expresado en mg
20	:	Cantidad de la muestra

➤ **Uniformidad de contenido**

Diazepam (UC):

Valor de Aceptación $AV \leq L1\%$ ($L1 = 15$)

- **Preparación del estándar y Sistema Cromatográfico proceder según se indica en el dosaje.**

- **Preparación de la muestra:**

Evaluar en 10 unidades

Transferir 1 tableta a una fiola de 200 mL, adicionar 5 mL de agua purificada y agitar suavemente hasta completa disgregación. Adicionar 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 10 minutos. Diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 µm y de 25 mm de diámetro e inyectar. (Conc. 0,1 mg/mL Diazepam)

- **Cálculos:**

$$\% \text{ Diazepam} = \frac{A M}{A St} \times \frac{W St}{200} \times \frac{10}{50} Pot St \times \frac{100}{1} \times \frac{100}{10}$$

Donde:

A M	: Área de la muestra.
A St	: Área del estándar.
W St	: Peso del estándar expresado en mg.
Pot St	: Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.
10	mg de diazepam por tableta
200	Volumen del matraz
10	Cantidad de la muestra

Determinar con los datos obtenidos:

- \bar{X} : Promedio porcentual de 10 unidades (o de 30 unidades de ser el caso).
- s : Desviación estándar de 10 o 30 unidades.
- n : Número de unidades evaluadas.
- k : Constante de aceptabilidad.
- Si n = 10, entonces k = 2,4.
- Si n = 30, entonces k = 2,0.

Calcular el valor de aceptación:

$AV = M - \bar{X} + ks$

M a aplicar cuando $T \leq 101,5\%$:

- Si $98,5\% < \bar{X} < T \longrightarrow M = \bar{X}$, por tanto $AV = ks$
- Si $\bar{X} < 98,5\% \longrightarrow M = 98,5\%$, por tanto $AV = 98,5 - \bar{X} + ks$
- Si $\bar{X} > T \longrightarrow M = 101,5\%$, por tanto $AV = \bar{X} - 101,5 + ks$

Donde:

- AV : Valor de Aceptación
- T : Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación
- M : Valor de referencia

Criterios:

Para 10 unidades AV es $\leq L1$ % ($L1 = 15\%$)

De no cumplir con 10 unidades, evaluar 20 unidades más. Para 30 unidades AV es $< L1$ % ($L1 = 15$) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación esta fuera del intervalo:
0,75 M – 1,5 M.

➤ **Velocidad de disolución**

Diazepam (Aparato 1, 30 min.): No menos de 85% (Q)

- **Condiciones de trabajo.-**

Medio de disolución : Ácido clorhídrico 0,1N; 900 mL a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$

Aparato 1 : Canastillas; 100 rpm

Tiempo : 30 minutos

- **Método.-** Absorción en el Ultravioleta (UV)

- **Preparación del estándar:**

Pesar con exactitud alrededor de 27,7 mg de ER Diazepam, transferir a fiola de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y llevar al ultrasonido por 5 minutos. Diluir a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N y homogeneizar. Medir exactamente 2,0 mL de la solución anterior, transferir a fiola de 100 mL y diluir a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N Homogeneizar.
(Conc. 0,005 mg/mL Diazepam)

- **Preparación de la muestra:**

Evaluar 6 unidades. Colocar 1 tableta en cada uno de los vasos de disolución.

Cumplido el tiempo de disolución, medir una alícuota de cada uno de los 6 vasos y filtrar individualmente por filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 µm y de 25 mm de diámetro aproximadamente 30 mL, descartando los primeros 15 mL del filtrado. Medir exactamente 5 mL del filtrado, transferir a fiola de 10 mL y diluir a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N. Homogeneizar. (Conc. 0,005 mg/mL Diazepam)

Leer en el espectrofotómetro, estándar y muestras a 242 nm empleando ácido clorhídrico 0,1 N como blanco.

- **Cálculos:**

$$\text{Diazepam (\%)} = \frac{Abs\ M}{Abs\ St} \times \frac{W\ St}{100} \times \frac{2}{100} \times Pot\ St \times \frac{900}{1} \times \frac{10}{5} \times \frac{100}{10}$$

Donde:

Abs M : Absorbancia de la muestra

Abs St : Absorbancia del estándar

W St : Peso del estándar expresado en mg

Pot St : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

100 Volumen del matraz

900 Volumen de disolución

➤ Perfil de disolución

Para el caso del perfil de disolución se realizó el mismo procedimiento usado para medir la velocidad de disolución, pero las alícuotas a extraer se realizarán de acuerdo a parámetros de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. En la tabla 6, se presenta las condiciones del ensayo de perfil de disolución para Diazepam.

Tabla 6

Parámetros del perfil de disolución para Diazepam 10 mg, según USP 42.

Condiciones del perfil de disolución	
Aparato	1
rpm	100
Tiempo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.
Medio	HCL 0,1 N
Volumen de medio	900 mL
Temperatura	37 +/- 0,5°C
Cuantificación	Cromatografico

Fuente: De acuerdo a lo establecido en la USP 42

3.7 Análisis e interpretación de resultados

Se realizaron medidas para datos nominales (porcentajes), asimismo la separación por principio activo y grupo de estudio. Los datos serán ordenados en tablas de distribución de frecuencias y gráficos. Los datos fueron procesados estadísticamente utilizando medidas de tendencia central (media o promedio), ANOVA (utilizando un nivel de significancia del 95%, $\alpha=0,05$) entre otros. Se realizó el análisis multivariado de componentes principales.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Análisis, interpretación y discusión de resultados

a. Pruebas Generales

i. Dureza

La dureza es la segunda característica física más importante para evaluar la tableta. Indica la capacidad de una tableta para soportar choques mecánicos durante el manejo en la fabricación, empaque y envío (Karmakar y Kibria, 2012). En este estudio, se midió la dureza de diferentes marcas de Alprazolam 0,5 mg, Diazepam 10 mg y Clonazepam 0,5 mg, mediante un probador digital de dureza. El límite aceptable de dureza de una tableta es de 4 a 8 kp (kilogramo de fuerza) (Ahmed et al., 2003; Musa et al., 2011). Además, una fuerza entre 4 - 10 Kp también se considera satisfactoria, según lo informado por Bendari *et al.* (2015). La dureza tiene un impacto en la desintegración. Si la tableta es dura, entonces no puede desintegrarse dentro del tiempo especificado y si la tableta es blanda, entonces se hace difícil soportar el manejo durante el recubrimiento o empaque. Por lo tanto, la dureza adecuada de la tableta y la resistencia al polvo y la friabilidad son requisitos necesarios para producir tabletas de calidad según Saleem *et al.* (2014). Si la dureza de la tableta es demasiado alta, se realiza una prueba de desintegración antes de rechazar el lote (Bano et al. 2011). Según la tabla 7 se puede observar que la dureza de las tabletas de Alprazolam 0,5 mg tanto del innovador (APZR) como de los multifuente (APZM1 y APZM2) oscilan entre los 5,4 KP, 5,5 KP y 5,5 KP y con un C.V. de 5,22 %, 4,51 % y 4,61 % respectivamente lo cual

indica que no existe una amplia diferencia entre los mismos. Así también en la tabla 8 según lo establecido en la USP 42, los valores cumplen con la especificación. Para el caso del Clonazepam 0,5 mg, los valores de la dureza para el innovador (CZPR) fue de 4,4 KP y para los multifuente (CZPM1 y CZPM2) fueron 4,5 kp para ambas muestras, estando dentro de lo especificado por la USP 42 (tabla 7), así mismo analizando el C.V. cuyos valores fueron de 5,33 %, 6,34 % y 6,25 % respectivamente (tabla 8) nos indica que no existe mucha variabilidad entre los mismos. La dureza para las tabletas de Diazepam 10 mg. fue de 5,5 kp para el innovador (DZPR) y de 5,4 kp para ambos lotes de multifuente (DZPM1 y DZPM2) cumpliendo con lo especificado por la USP 42 (tabla 8) y cuyos valores del C.V. fueron de 5,11 %, 3,54 % y 5,28 % respectivamente, dando conformidad al ensayo realizado.

Tabla 7

Dureza promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Promedio (kp)	Varianza	DS	CV%
Alprazolam	APZR	5,395	0,079	0,282	5,225
	APZM1	5,495	0,062	0,248	4,515
	APZM2	5,465	0,063	0,252	4,609
Clonazepam	CZPR	4,425	0,037	0,192	4,330
	CZPM1	4,450	0,079	0,282	6,335
	CZPM2	4,470	0,078	0,279	6,248
Diazepam	DZPR	5,470	0,078	0,279	5,106
	DZPM1	5,430	0,037	0,192	3,540
	DZPM2	5,440	0,083	0,287	5,281

Fuente: Propia

Tabla 8

Especificación establecida del valor de aceptación de la dureza según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Especificación USP 42	Promedio (kp)	Cumple
Alprazolam	APZR	$kp = 4 \text{ A } 8$	5,395	Si
	APZM1		5,495	Si
	APZM2		5,465	Si
Clonazepam	CZPR	$kp = 4 \text{ A } 8$	4,425	Si
	CZPM1		4,450	Si
	CZPM2		4,470	Si
Diazepam	DZPR	$kp = 4 \text{ A } 8$	5,470	Si
	DZPM1		5,430	Si
	DZPM2		5,440	Si

Fuente: Propia

ii. Velocidad de Desintegración

La velocidad de absorción del fármaco y la eficacia terapéutica del fármaco dependen del tiempo de desintegración. Si el tiempo de desintegración es perfecto y coincide con el producto de referencia, podemos confirmar fácilmente que la efectividad del medicamento es buena (Jakaria et al. 2016). La desintegración es el primer paso hacia el proceso de disolución que muestra la descomposición de la tableta en partículas más pequeñas. Para averiguar el tiempo que toma una forma de dosificación oral sólida como una tableta o cápsula para desintegrarse por completo, se realiza la prueba de desintegración. El tiempo de desintegración es una medida de la calidad. Según la especificación USP, las tabletas deben desintegrarse en 5 a 30 minutos (Lachman y Lieberman 2013). Después de la administración oral de una forma de dosificación sólida, un medicamento debe estar en solución para que se absorba y el primer paso importante hacia esta afección suele ser la ruptura de la tableta, conocida como

desintegración, que desempeña un papel importante en la disolución de la tableta. Por lo tanto, la prueba de desintegración es una medida del tiempo requerido bajo condiciones específicas para que un grupo de tabletas se desintegran en partículas. Si el tiempo de desintegración no es perfecto, la efectividad del medicamento no se considera buena. Por lo tanto, el tipo, la concentración y la eficiencia de las desintegraciones afectan en gran medida la disolución (Popy *et al.* 2012). Según la tabla 9 los resultados de la prueba de desintegración muestran que el tiempo de desintegración de las tabletas de Alprazolam 0,5 mg (APZR, APZM1 y APZM2), Clonazepam 0,5 mg (CZPR, CZPM1 y CZPM2) y Diazepam 10 mg (DZPR, DZPM1 y DZPM2) es inferior a 6 minutos, estando dentro de lo establecido en la USP 42 (tabla 10), pero al ser un tiempo de desintegración muy rápida esto se debe a que el medicamento esté disponible muy rápido para la absorción.

Tabla 9

Velocidad de desintegración promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Promedio (Min)	Varianza	DS	CV %
Alprazolam	APZR	5,483	0,006	0,075	1,373
	APZM1	5,467	0,011	0,103	1,889
	APZM2	5,700	0,004	0,063	1,110
Clonazepam	CZPR	5,267	0,011	0,103	1,961
	CZPM1	5,533	0,003	0,052	0,933
	CZPM2	5,783	0,014	0,117	2,021
Diazepam	DZPR	5,283	0,010	0,098	1,861
	DZPM1	5,600	0,016	0,126	2,259
	DZPM2	5,600	0,004	0,063	1,129

Fuente: Propia

Tabla 10

Especificación establecida del valor de aceptación de la velocidad de desintegración según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Especificación USP 42	Promedio (Min)	Cumple
Alprazolam	APZR	<i>Desintegración < 30 MIN</i>	5,483	Si
	APZM1		5,467	Si
	APZM2		5,700	Si
Clonazepam	CZPR	<i>Desintegración < 30 MIN</i>	5,267	Si
	CZPM1		5,533	Si
	CZPM2		5,783	Si
Diazepam	DZPR	<i>Desintegración < 30 MIN</i>	5,283	Si
	DZPM1		5,600	Si
	DZPM2		5,600	Si

Fuente: Propia

iii. Uniformidad de Peso

La variación de peso sirve como un indicador de las buenas prácticas de manufactura (BPM) mantenidas por los fabricantes, así como la cantidad de ingrediente farmacéutico activo (IFA) contenido en la formulación (Nayak y Pal 2010). La variación de peso para todas las tabletas utilizadas en este estudio mostró cumplimiento dentro de las especificaciones oficiales (Murtha *et al.* 1988), ya que ninguno de los productos se desvió de la especificación. Cuando la variación de peso está dentro de las especificaciones, se cree que las tabletas contienen un ingrediente activo uniforme para dar la respuesta terapéutica deseada, pero cuando la variación de peso está fuera de la especificación, se piensa que las tabletas contienen menos o más ingrediente activo para dar una respuesta terapéutica ineficaz o tóxico efecto respectivamente (Kalakuntla *et al.* 2010). Puede variar debido al resultado de las deficientes propiedades de flujo de granulación, lo que resulta en un relleno desigual de la matriz (Bendari *et al.* 2015). Según

el límite de variación de peso de la farmacopea de EE. UU., es $\pm 10\%$ para tabletas que pesan 80 mg o menos, $\pm 7,5\%$ para tabletas que pesan más de 80 mg a 324 mg y $\pm 5\%$ para tabletas que pesan más de 324 mg. Según la USP, no más dos tabletas deben cruzar el límite único y ninguna de ellas debe cruzar el doble del límite. En la tabla 11 se puede observar que los resultados obtenidos muestran que el promedio de las veinte tabletas seleccionadas al azar fue de: APZR 145,1 mg; APZM1 144,6 mg; APZM2 144,9; CZPR 89,8 mg; CZPM1 89,9 mg; CZPM2 90,3 mg; DZPR 152,1 mg; DZPM1 152,8 mg y DZPM2 152,6 mg. La tabla 12 nos indica que todas las tabletas de Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg tienen una variación de peso inferior al 7,5 %, lo que demuestra que pasaron la prueba oficial de variación de peso. La variación de peso de las tabletas es una medida de control importante en el proceso. Su especificación se da en diferentes farmacopeas. El peso de una tableta que se está comprimiendo está determinado por la cantidad de granulación en el troquel antes de la compresión. Por lo tanto, cualquier cosa que pueda alterar el proceso de llenado del troquel puede alterar el peso de la tableta y la variación de peso. La variación de peso de las tabletas dentro del límite obligatorio es la indicación principal de la uniformidad del contenido. Si la variación de peso está fuera del límite de los compendios, es bastante imposible mantener la uniformidad del contenido.

Tabla 11

Peso promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Promedio (mg)	Varianza	DS	CV%
Alprazolam	APZR	145,140	1,152	1,073	0,739
	APZM1	144,590	0,872	0,934	0,646
	APZM2	144,900	1,162	1,078	0,744
Clonazepam	CZPR	89,790	2,417	1,555	1,731
	CZPM1	89,890	2,137	1,462	1,626
	CZPM2	90,330	0,611	0,782	0,866
Diazepam	DZPR	152,050	3,236	1,799	1,183
	DZPM1	152,830	1,427	1,194	0,782
	DZPM2	152,570	1,729	1,315	0,862

Fuente: Propia

Tabla 12

Especificación establecida del valor de aceptación del peso promedio en relación al C.V. según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Especificación USP 42	CV%	Cumple
Alprazolam	APZR	<i>Más de 80 mg y menos de 300 mg (% de desviación=±7,5%)</i>	0,739	Si
	APZM1		0,646	Si
	APZM2		0,744	Si
Clonazepam	CZPR	<i>Más de 80 mg y menos de 300 mg (% de desviación=±7,5%)</i>	1,731	Si
	CZPM1		1,626	Si
	CZPM2		0,866	Si
Diazepam	DZPR	<i>Más de 80 mg y menos de 300 mg (% de desviación=±7,5%)</i>	1,183	Si
	DZPM1		0,782	Si
	DZPM2		0,862	Si

Fuente: Propia

iv. Friabilidad

La friabilidad es la tendencia de la tableta a desmoronarse. Es importante que la tableta resista el desgaste. Durante la fabricación y la manipulación, las tabletas están sujetas a tensiones por colisión y la tableta se desliza una hacia la otra y hacia otras superficies sólidas, lo que puede provocar la eliminación de pequeños fragmentos y partículas de la superficie de la tableta. La prueba de friabilidad se realiza para evaluar la capacidad de las tabletas para resistir la abrasión en el empaque, manejo y transporte (Jakaria et al. 2016). La tendencia de una tableta a romperse en pedazos más pequeños bajo presión se considera friabilidad. Esta prueba evalúa la resistencia de las tabletas para soportar el recubrimiento, el empaque, el transporte y el envío. La especificación de farmacopea para la friabilidad no es más del 1 % (Lachman y Lieberman 2013). La evaluación de la friabilidad revela una buena resistencia mecánica de las tabletas (Kumar *et al.* 2015). La prueba de friabilidad está influenciada por factores internos como el contenido de humedad de los gránulos de tabletas y tabletas terminadas. La humedad a un nivel bajo y aceptable actúa como aglutinante. A medida que la dureza de las tabletas aumenta gradualmente, hay una disminución notable en el porcentaje de friabilidad en todas las formulaciones. La posible razón de este resultado puede ser que por con una fuerza de compresión alta, los gránulos se empaquetan fuertemente juntos y hay un bajo grado de desmoronamiento. Por lo tanto, cuanto más duras sean las tabletas, menor será el porcentaje de friabilidad y viceversa (Karmoker *et al.* 2016). Como se muestra en la Tabla 13,

todos los comprimidos de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. tenían un porcentaje de friabilidad inferior al 1 %, lo que indica una buena resistencia mecánica de las tabletas, lo que significa que están teniendo una buena resistencia y puede tolerar los golpes durante el transporte de estos medicamentos.

Tabla 13

Especificación establecida del porcentaje peso perdido después del ensayo de friabilidad según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Peso inicial (mg)	Peso final (mg)	% de pérdida	Especificación USP 42	Cumple
Alprazolam	APZR	6640,4	6631,3	0,14	% de pérdida < 1%	Si
	APZM1	6721,4	6706,2	0,23		Si
	APZM2	6688,1	6662,8	0,38		Si
Clonazepam	CZPR	6652,0	6638,7	0,20	% de pérdida < 1%	Si
	CZPM1	6749,1	6714,3	0,52		Si
	CZPM2	6697,3	6670,2	0,40		Si
Diazepam	DZPR	6531,5	6514,4	0,26	% de pérdida < 1%	Si
	DZPM1	6596,4	6571,2	0,38		Si
	DZPM2	6573,8	6541,5	0,49		Si

Fuente: Propia

b. Pruebas Específicas

i. Dosaje

El análisis del dosaje del fármaco en tabletas indica la presencia del fármaco en forma de dosificación y su estabilidad (Abbirami *et al.* 2013). Aquí, la tabla 14 muestra que el contenido activo de Alprazolam 0,5 mg fue de APZR 100,39 %, APZM1 100,10 % y APZM2 100,74 %; Clonazepam 0,5 mg fue de CZPR 101,81 %, CZPM1 100,13 % y CZPM2 99,87 % y Diazepam 10 mg fue de DZPR 100,98 %, DZPM1 99,90 % y DZPM2 100,10 % y con un C.V. inferior al 1 % para todos los casos. La tabla 15 nos muestra que la cantidad de principio activo

de las muestras analizadas están dentro de la especificación de la USP, lo cual nos permite saber que las benzodiacepinas analizadas, poseen la cantidad de principio activo declarado según la presentación indicada.

Tabla 14

Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Promedio (%)	Varianza	DS	CV%
Alprazolam	APZR	100,390	0,188	0,433	0,432
	APZM1	100,100	0,282	0,531	0,531
	APZM2	100,740	0,149	0,386	0,384
Clonazepam	CZPR	101,810	0,154	0,393	0,386
	CZPM1	100,130	0,153	0,392	0,391
	CZPM2	99,870	0,078	0,279	0,279
Diazepam	DZPR	100,980	0,140	0,374	0,370
	DZPM1	99,900	0,147	0,383	0,383
	DZPM2	100,100	0,133	0,365	0,365

Valor de aceptación: $\pm 10\%$ Fuente: Propia

Tabla 15

Especificación establecida del valor de aceptación del porcentaje de principio activo en relación a lo declarado según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Especificación USP 42	Promedio (%)	Cumple
Alprazolam	APZR	90-110%	100,390	Si
	APZM1		100,100	Si
	APZM2		100,740	Si
Clonazepam	CZPR	90-110%	101,810	Si
	CZPM1		100,130	Si
	CZPM2		99,870	Si
Diazepam	DZPR	90-110%	100,980	Si
	DZPM1		99,900	Si
	DZPM2		100,100	Si

Fuente: Propia

ii. Velocidad de Disolución

La disolución es un parámetro importante de control de calidad. Está directamente relacionado con la absorción y biodisponibilidad de un medicamento (Pabla *et al.* 2009). El presente estudio encontró que, a diferentes intervalos de tiempo de acuerdo al principio activo, la tasa de liberación del fármaco fue óptima en las diferentes tabletas de Benzodiacepinas. En la tabla 16 se puede observar que después de 45 minutos, la tasa de liberación de Alprazolam 0,5 mg fue satisfactoria y varió de 101 % a 102 %, para el Clonazepam 0,5 mg después de 45 minutos la liberación del principio activo osciló entre 99 % a 100 % y para el Diazepam 10 mg luego de 30 minutos estuvo entre 95 % y 101 %. Según lo establecido en la USP 42 (tabla 17), la liberación del principio activo debe ser mayor o igual a 80 %, 75 % y 85 % después 45, 45 y 30 minutos para el Alprazolam, Clonazepam y Diazepam respectivamente, obteniendo todos los resultados dentro de lo especificado lo que nos permite establecer que el principio activo contenido en los comprimidos de las benzodiacepinas estudiadas se liberan de manera adecuada tanto para el innovador como el multifuente, y por lo tanto extrapolar a una posible equivalencia farmacéutica que se corrobora con el perfil de disolución.

Tabla 16

Porcentaje promedio de la cantidad disuelta de 6 tabletas para establecer la velocidad de disolución de comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Q% (Promedio)	Varianza	DS	CV%
Alprazolam	APZR	101,667	5,467	2,338	2,300
	APZM1	102,333	6,667	2,582	2,523
	APZM2	101,333	2,667	1,633	1,612
Clonazepam	CZPR	99,333	1,467	1,211	1,219
	CZPM1	99,500	1,100	1,049	1,054
	CZPM2	99,333	1,067	1,033	1,040
Diazepam	DZPR	94,500	8,300	2,881	3,049
	DZPM1	97,167	2,167	1,472	1,515
	DZPM2	101,000	2,800	1,673	1,657

Rango de aceptación: $\geq 75\%$ Fuente: Propia

Tabla 17

Especificación establecida de cantidad disuelta en determinado tiempo según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Especificación USP 42	Q (Cantidad disuelta %)	Cumple
Alprazolam	APZR	$Q \geq 80\%$ de la cantidad declarada	101,667	Si
	APZM1		102,333	Si
	APZM2		101,333	Si
Clonazepam	CZPR	$Q \geq 75\%$ de la cantidad declarada	99,333	Si
	CZPM1		99,500	Si
	CZPM2		99,333	Si
Diazepam	DZPR	$Q \geq 85\%$ de la cantidad declarada	94,500	Si
	DZPM1		97,167	Si
	DZPM2		101,000	Si

Fuente: Propia

iii. Uniformidad de Contenido

El análisis de uniformidad de contenido realizado a las tabletas de Alprazolam 0,5 mg; Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg. Los datos obtenidos son estadísticamente aceptables, ya que el coeficiente de variación es inferior al 1 % (tabla 18). Por lo tanto, podemos decir que el proceso productivo de las tabletas empleado por ambos fabricantes es controlado y muy homogéneo. Asimismo, en cuanto al valor de AV (valor de aceptación) estimado según capítulo general 905 de la USP 42, el cual no debe ser mayor a 15 %. Como se muestra en la tabla 19, se obtuvieron valores entre 2,87 % y 3,17 % para las muestras de Alprazolam 0,5 mg; entre 0,08 % y 4,25 % para el Clonazepam 0,5 mg y el Diazepam 10 mg entre 2,32 % y 3,38 %, lo que significa el cumplimiento a cabalidad de las pruebas en todas las muestras tanto innovador como multifuente.

Tabla 18

Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Promedio (%)	Varianza	DS	CV%
Alprazolam	APZR	100,390	0,188	0,433	0,432
	APZM1	100,100	0,282	0,531	0,531
	APZM2	100,740	0,149	0,386	0,384
Clonazepam	CZPR	101,810	0,154	0,393	0,386
	CZPM1	100,130	0,153	0,392	0,391
	CZPM2	99,870	0,078	0,279	0,279
Diazepam	DZPR	100,980	0,140	0,374	0,370
	DZPM1	99,900	0,147	0,383	0,383
	DZPM2	100,100	0,133	3,365	0,365

Rango de aceptación: $\pm 10\%$. Fuente: Propia

Tabla 19

Especificación establecida del valor de aceptación para uniformidad de contenido según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de alprazolam 0,5 mg, clonazepam 0,5 mg y diazepam 10 mg.

		Especificación USP 42	AV	Cumple
Alprazolam (L1=15%)	APZR	$AV \leq L1\%$	2,93%	SI
	APZM1		2,87%	SI
	APZM2		3,17%	SI
Clonazepam (L1=15%)	CZPR	$AV \leq L1\%$	4,25%	SI
	CZPM1		2,57%	SI
	CZPM2		0,08%	SI
Diazepam (L1=15%)	DZPR	$AV \leq L1\%$	3,38%	SI
	DZPM1		2,32%	SI
	DZPM2		2,48%	SI

Fuente: Propia

iv. Perfil de Disolución

Las pruebas de disolución in vitro son una metodología analítica fundamental en la industria farmacéutica. Esta metodología permite el aseguramiento de la calidad de formas farmacéuticas sólidas para administración oral. El aseguramiento de la calidad de lote a lote fomenta el desarrollo de nuevas formulaciones, garantiza la homogeneidad de la calidad y garantiza un rendimiento aceptable de la IFA incluso después de ser modificado. Si se cumplen todos estos requisitos, favorece la optimización de la formulación durante la fase de desarrollo, y se pueden realizar estudios de estabilidad y control de calidad del proceso de fabricación (Adams et al. 2001, Dressman et al. 1998, Ferraz et al. 2007).

a) Alprazolam

Se evaluó el perfil de disolución para las tabletas de Alprazolam 0,5 mg innovador y multifuente, además de determino el factor de diferencia (F1) y similitud (F2) como se pueden apreciar en las

tablas 20, 21, 22 y 23 y en las figuras 5, 6, 7 y 8; del multifuente en relación al innovador. Para el APZM1, los resultados indican que existe diferencia significativa en perfil de disolución a los 5 minutos ($p<0,05$) según la tabla 24 y figura 9, esto debido a la diferencia en los excipientes usados en la formulación o posiblemente una pequeña variación al momento de la compresión de la tableta, pero esto no afecta en la totalidad de estudio, debido que al momento de realizar tanto el F1 y el F2 esto fueron de 8,07 % y 54,25 % respectivamente lo cual cumple con lo establecido. En el caso del APZM2, se observó diferencia significativa a los 15 minutos ($P<0,05$) (Ver tabla 25 y figura 10), esto netamente debió a la calidad y tipos de excipientes usados en la formulación que tampoco afectó drásticamente la comparación de ambos perfiles, pues los resultados tanto del F1 y F2 fueron de 4,97 % y 64,16 % estando dentro de lo establecido.

Tabla 20

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de alprazolam 0,5 mg (APZR).

Tiempo	% Disolución APZR						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	63,56	61,92	70,38	68,95	65,32	63,67	65,64	3,33
10	82,89	82,56	84,42	86,60	83,98	85,84	84,38	1,60
15	88,29	90,14	90,14	92,42	92,32	90,36	90,61	1,55
20	93,42	94,07	95,15	95,58	95,15	94,71	94,68	0,80
30	96,54	98,59	97,73	98,80	98,48	98,26	98,07	0,83
45	100,80	99,20	99,63	99,74	99,42	99,63	99,74	0,56
60	99,06	99,17	98,32	99,59	99,91	99,70	99,29	0,58

Fuente: Propia

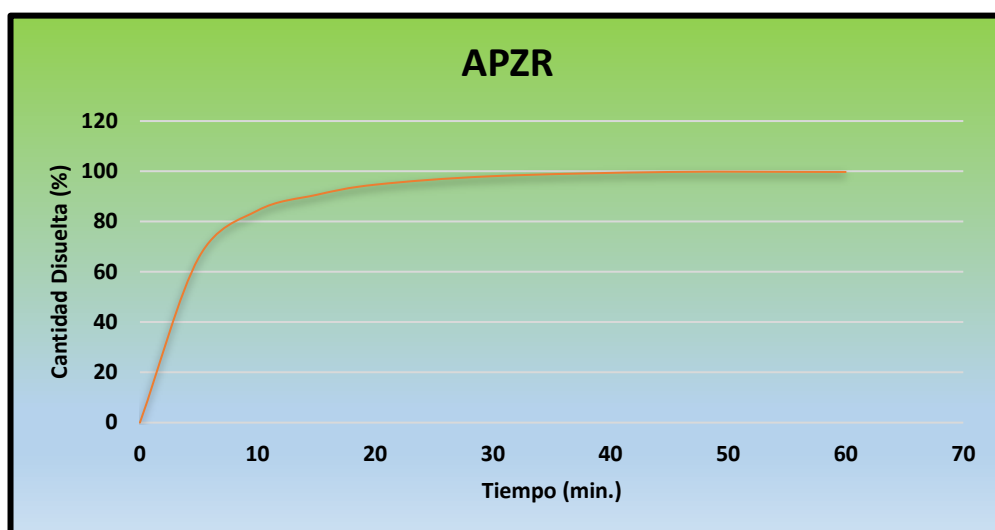


Figura 5 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0,5 mg. (APZR). Fuente: Propia

Tabla 21

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de alprazolam 0,5 mg. (APZM1).

Tiempo	% Disolución APZM1						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	91,77	93,94	92,37	95,02	87,68	79,49	90,04	5,75
10	98,92	99,64	98,32	100,36	97,49	90,30	97,51	3,67
15	101,11	102,42	99,56	101,58	100,65	92,89	100,04	3,67
20	102,20	103,74	100,54	103,03	104,45	94,03	101,33	3,82
30	103,50	105,15	99,03	101,15	105,74	93,85	101,40	4,47
45	102,56	104,67	100,34	100,81	105,84	96,13	101,72	3,48
60	103,61	105,12	100,12	100,81	105,47	96,51	101,94	3,45

Fuente: Propia

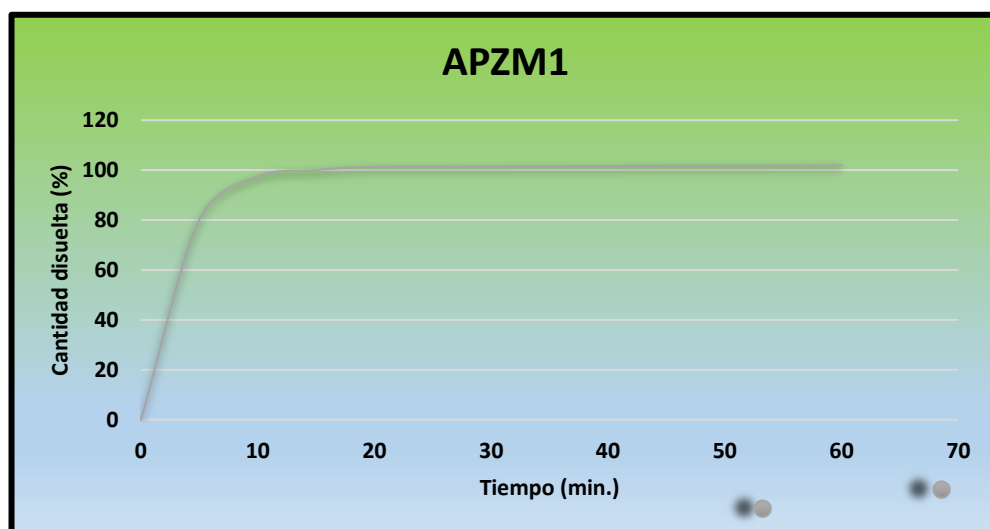


Figura 6 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0,5 mg. (APZM1). Fuente: Propia

Tabla 22

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de alprazolam 0,5 mg. (APZM2).

% Disolución APZM2							Media	DS
Tiempo	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90,82	94,67	85,99	91,26	90,60	86,10	89,91	3,34
10	98,08	99,83	97,97	100,38	98,30	98,63	98,86	1,00
15	99,60	100,58	100,79	101,34	100,36	101,01	100,61	0,60
20	100,23	99,79	100,44	100,98	101,09	101,85	100,73	0,73
30	99,98	99,12	100,09	100,63	101,17	100,74	100,29	0,72
45	99,09	98,67	99,84	100,27	99,52	100,16	99,59	0,63
60	98,74	98,53	99,91	99,48	99,91	100,12	99,45	0,67

Fuente: Propia

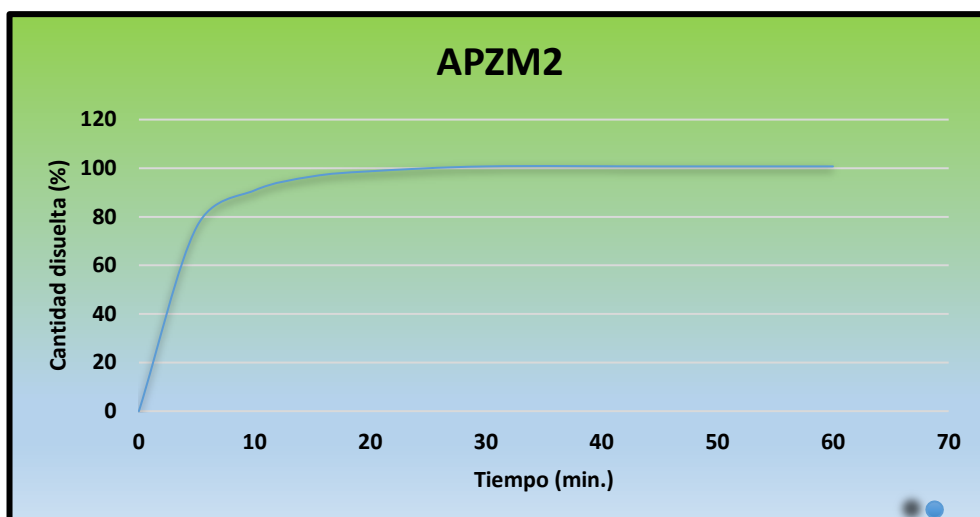


Figura 7 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0,5 mg. (APZM2). Fuente: Propia

Tabla 23

Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de APZR con los APZM1 y APZM2

<i>f1</i>	APZM1	APZM2
APZR	8,07	4,97
<i>f2</i>	APZM1	APZM2
APZR	54,25	64,16

Fuente: Propia

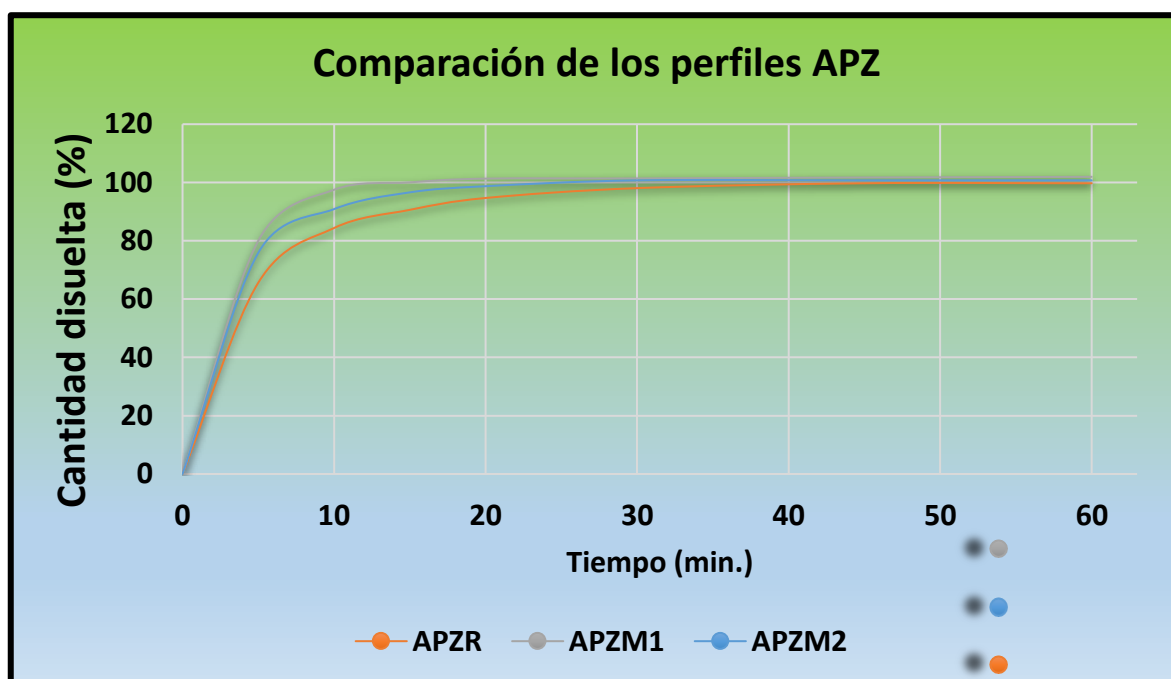


Figura 8 Perfil de disolución de tabletas de alprazolam 0,5 mg innovador y multifuente. (APZR, APZM1 y APZM2) Fuente: Propia

Tabla 24*Análisis ANOVA de APZR vs APZM1.*

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	904,808	1	904,808	43,88468	5,89E-05
Residual	206,1786	10	20,61786		
Total	1110,987	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	253,2228	1	253,2228	3,966231	0,082197
Residual	638,4469	10	63,84469		
Total	891,6696	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	198,4807	1	198,4807	3,896772	0,083346
Residual	509,3464	10	50,93464		
Total	707,8271	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	96,73244	1	96,73244	2,524776	0,151736
Residual	383,1327	10	38,31327		
Total	479,8651	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	30,06013	1	30,06013	3,324093	0,101136
Residual	90,43108	10	9,043108		
Total	120,4912	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	40,97107	1	40,97107	3,970176	0,074307
Residual	103,1971	10	10,31971		
Total	144,1682	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	46,99172	1	46,99172	2,823178	0,131472
Residual	166,4497	10	16,64497		
Total	213,4414	11			

Nota. En la tabla se puede apreciar diferencia significativa ($p < 0,05$) a los 5 minutos de la disolución de tableta entre el medicamento innovador y multifuente (APZM1) de alprazolam 0,5 mg.

Fuente: Propia

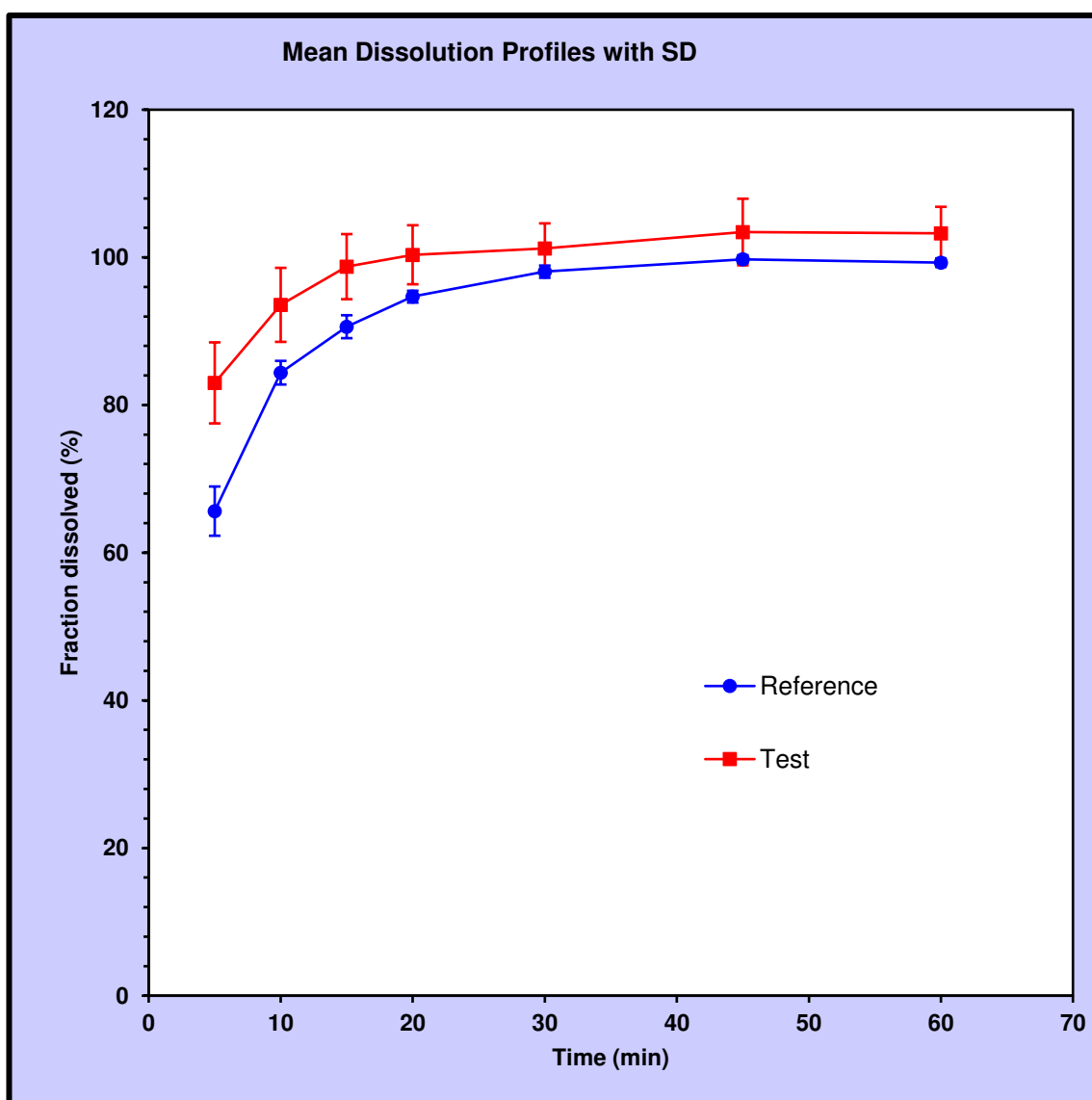


Figura 9 Análisis ANOVA de APZR vs APZM1. Fuente: Propia

Tabla 25*Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.*

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	367,5832	1	367,5832	3,337724	0,099637
Residual	1101,299	10	110,1299		
Total	1468,882	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	129,2793	1	129,2793	3,421859	0,091126
Residual	377,8042	10	37,78042		
Total	507,0834	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	300,0000	1	300,0000	216,1635	4,24E-08
Residual	13,87839	10	1,387839		
Total	313,8784	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	109,9077	1	109,9077	1,871618	0,201731
Residual	587,2337	10	58,72337		
Total	697,1414	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	14,80034	1	14,80034	2,456230	0,153164
Residual	60,25634	10	6,025634		
Total	75,05669	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	0,060906	1	0,060906	0,173536	0,685789
Residual	3,509701	10	0,35097		
Total	3,570607	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	0,076206	1	0,076206	0,196126	0,667292
Residual	3,885542	10	0,388554		
Total	3,961748	11			

Nota. En la tabla se puede apreciar diferencia significativa ($p < 0,05$) a los 15 minutos de la disolución de tableta entre el medicamento innovador y multifuente (APZM2) de alprazolam 0,5 mg.

Fuente: Propia

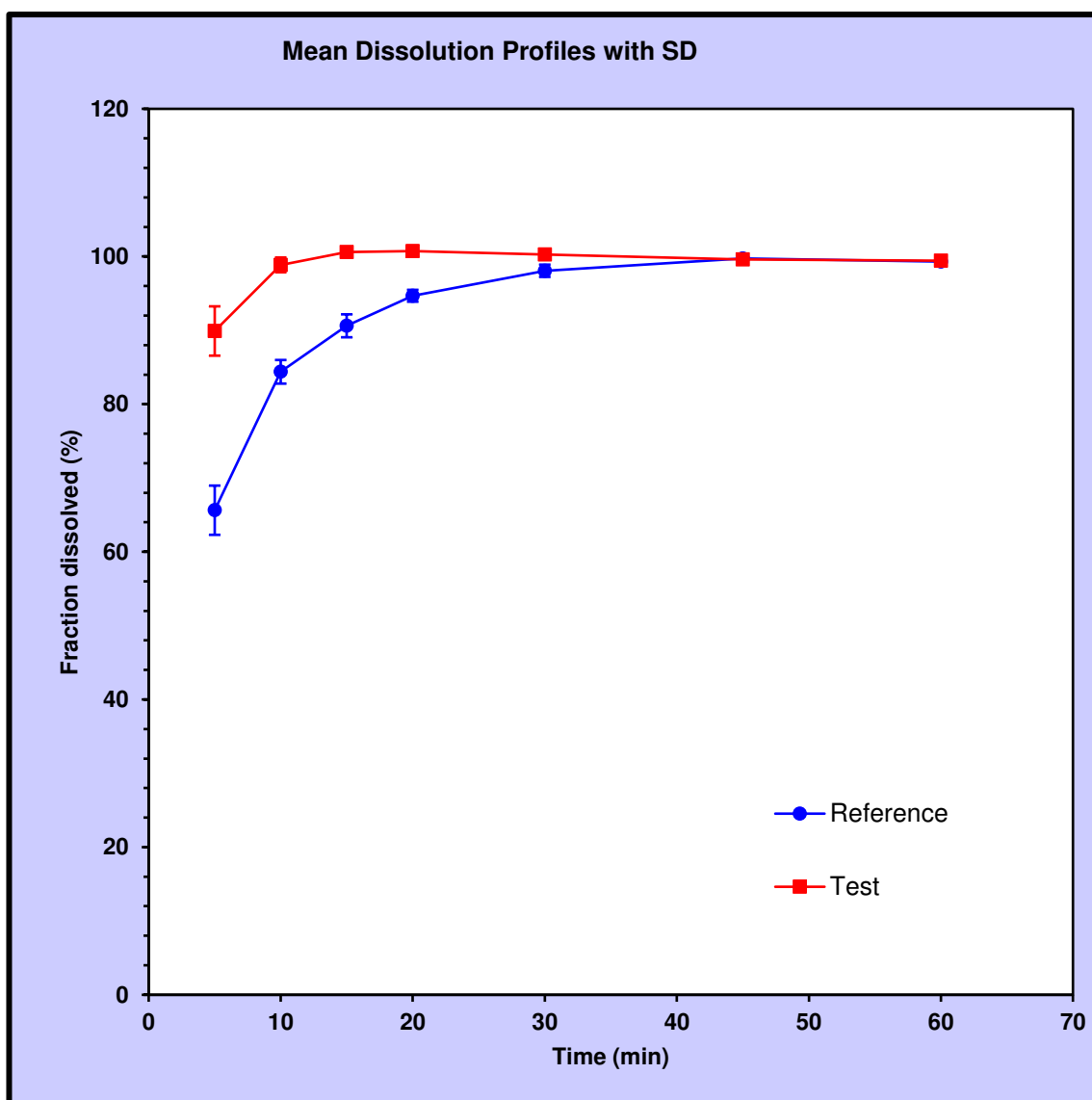


Figura 10 Análisis ANOVA de APZR vs APZM2. Fuente: Propia

b) Clonazepam

Se evaluó el perfil de disolución para las tabletas de Clonazepam 0,5 mg. innovador y multifuente, además de determino el factor de diferencia (F1) y similitud (F2) del multifuente en relación al innovador como se pueden observar en las tablas 26, 27, 28 y 29 y en las figuras 11, 12, 13 y 14. Para el CZPM1, los resultados fueron óptimos en todos los tiempos no existiendo diferencia significativa

($p>0,05$) en ninguno de los casos (tabla 30 y figura 15), así mismo los resultados para el F1 fue de 7,86 % y el F2 de 58,40 %. En el caso del CZPM2, se observó diferencia significativa a los 10 minutos ($p<0,05$), esto puede ser debido a que existe una diferencia en la formulación o el proceso de elaboración del mismo, pero tal resultado no tiene un impacto negativo en la comparación de ambos perfiles (tabla 31 y figura 16), pues los resultados tanto del F1 y F2 fueron de 4,45 % y 69,96 % estando dentro de lo establecido.

Tabla 26

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de clonazepam 0,5 mg. (CZPR).

Tiempo	% Disolución CZPR						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	67,90	68,70	87,33	76,02	91,32	70,83	77,01	10,02
10	77,18	78,11	95,18	85,65	100,73	77,84	85,78	10,08
15	81,49	98,46	82,80	89,91	106,49	81,62	90,13	10,37
20	83,25	104,58	82,47	92,67	108,37	82,60	92,32	11,68
30	85,38	105,81	84,47	95,66	110,10	86,17	94,60	11,19
45	88,91	105,86	86,32	96,93	114,26	87,75	96,67	11,32
60	89,56	106,02	87,89	97,92	114,51	88,66	97,43	10,92

Fuente: Propia

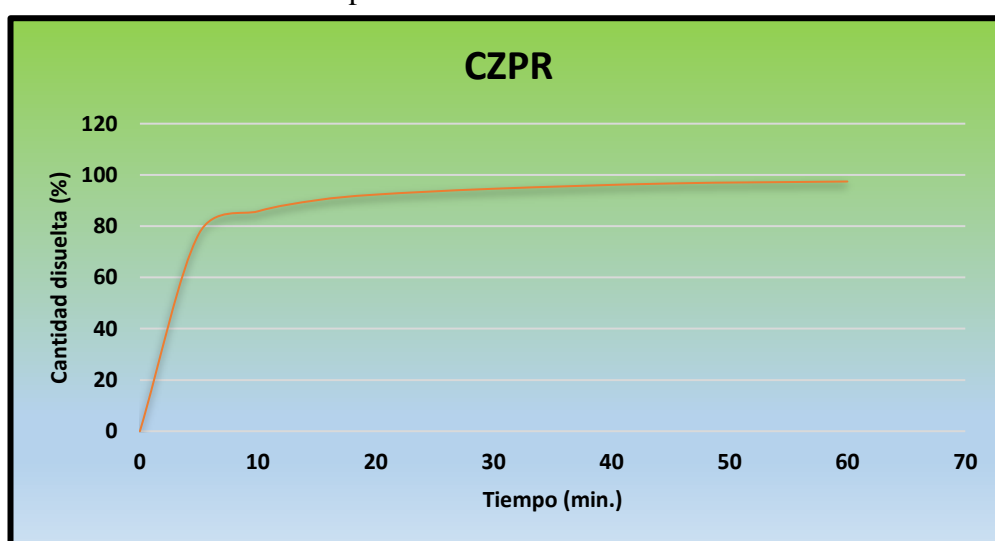


Figura 11 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de clonazepam 0,5 mg. (CZPR). Fuente: Propia

Tabla 27

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de clonazepam 0,5 mg. (CZPM1).

Tiempo	% Disolución CZPM1						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	76,68	90,82	77,03	84,61	82,54	86,33	83,00	5,49
10	89,74	101,40	87,23	94,65	92,25	96,14	93,57	5,01
15	94,35	104,24	93,67	101,51	96,74	101,97	98,75	4,41
20	96,99	105,23	94,61	102,86	99,81	102,64	100,36	4,00
30	97,90	105,09	97,45	101,83	100,03	105,09	101,23	3,38
45	97,01	105,39	99,91	104,60	103,71	109,97	103,43	4,51
60	98,34	103,90	100,90	103,78	103,45	109,12	103,25	3,60

Fuente: Propia

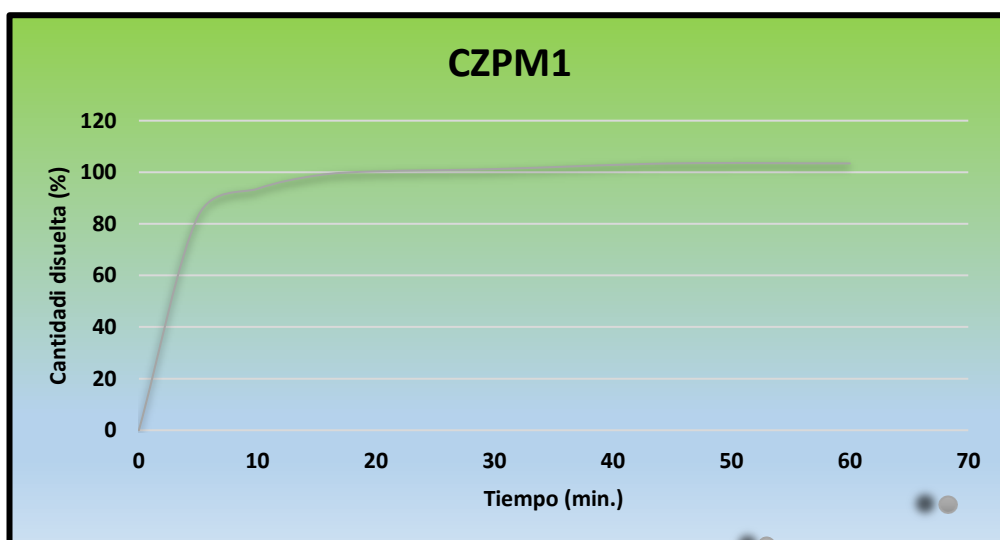


Figura 12 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de clonazepam 0,5 mg. (CZPM1). Fuente: Propia

Tabla 28

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de clonazepam 0,5 mg. (CZP2).

Tiempo	% Disolución CZPM2						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	85,19	99,43	96,56	87,37	86,56	99,78	92,48	6,82
10	103,91	107,22	105,85	107,91	105,51	105,40	105,97	1,42
15	106,51	108,22	106,97	111,97	109,35	107,65	108,44	1,99
20	106,59	108,40	107,49	111,34	110,43	107,83	108,68	1,83
30	105,99	107,79	106,89	110,71	109,81	107,22	108,07	1,82
45	106,17	108,63	107,96	110,97	109,19	107,17	108,35	1,67
60	105,56	107,34	106,89	109,56	108,34	105,56	107,21	1,57

Fuente: Propia

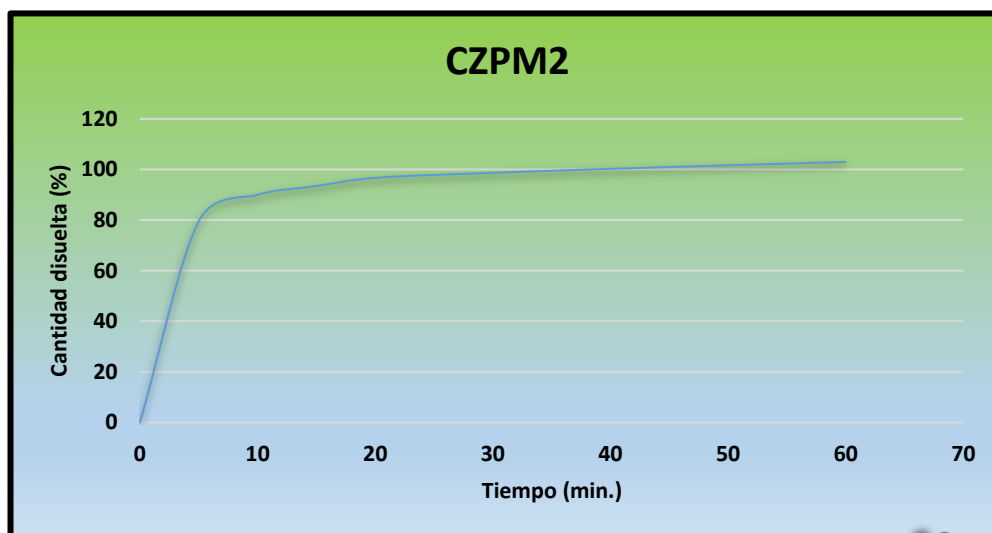


Figura 13 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de clonazepam 0,5 mg. (CZP2). Fuente: Propia

Tabla 29

Factor de Diferencia ($f1$) y Factor de similitud ($f1$) de CZPR con los CZPM1 y CZPM2

$f1$	CZPM1	CZPM2
CZPR	7,86	4,45
$f2$	CZPM1	CZPM2
CZPR	58,40	69,96

Fuente: Propia

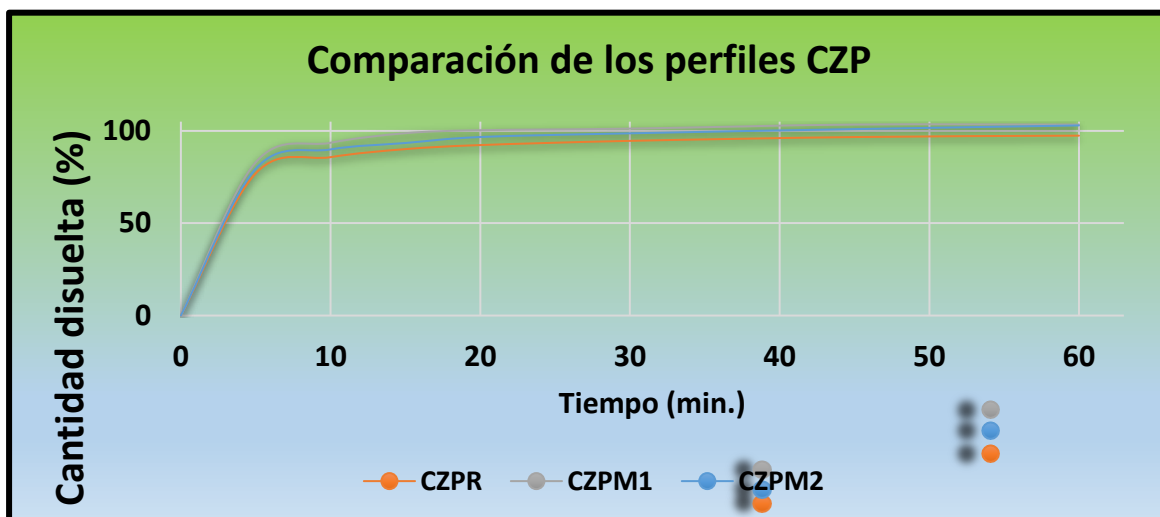


Figura 14 Perfil de disolución de tabletas de clonazepam 0,5 mg innovador y multifuente. (CZPR, CZPM1 y CZPM2) Fuente: Propia

Tabla 30*Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM1.*

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	107,5751	1	107,5751	1,64726	0,228276
Residual	653,0548	10	65,30548		
Total	760,6299	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	181,8804	1	181,8804	2,87147	0,121025
Residual	633,4054	10	63,34054		
Total	815,2858	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	222,8625	1	222,8625	3,509013	0,090525
Residual	635,1143	10	63,51143		
Total	857,9768	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	193,5569	1	193,5569	2,540588	0,142038
Residual	761,8587	10	76,18587		
Total	955,4156	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	131,9414	1	131,9414	1,93249	0,194651
Residual	682,7532	10	68,27532		
Total	814,6945	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	137,0813	1	137,0813	1,845957	0,204110
Residual	742,6032	10	74,26032		
Total	879,6845	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	101,6429	1	101,6429	1,538625	0,243137
Residual	660,6088	10	66,06088		
Total	762,2516	11			

Nota. En la tabla se puede apreciar que no existe diferencia significativa en ninguno de los tiempos de disolución entre el medicamento innovador y multifuente (CZPM1) de clonazepam 0,5 mg.

Fuente: Propia

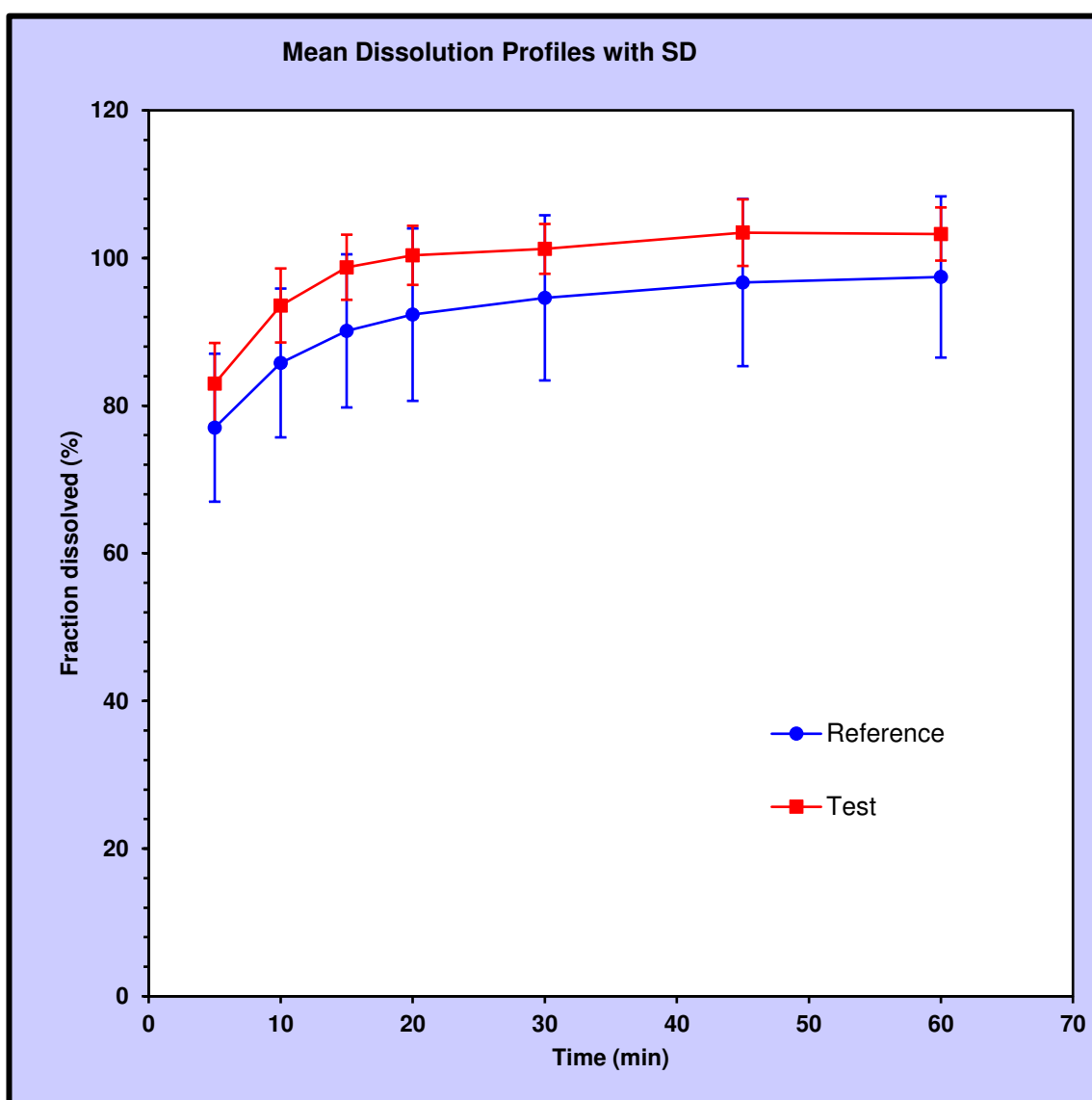


Figura 15 Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM1. Fuente: Propia

Tabla 31

Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM2.

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	517,8256	1	517,8256	1,893276	0,195710
Residual	2735,078	10	273,5078		
Total	3252,903	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	1222,319	1	1222,319	23,60289	0,000663
Residual	517,8683	10	51,78683		
Total	1740,187	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	806,4263	1	806,4263	3,152973	0,116342
Residual	2557,669	10	255,7669		
Total	3364,096	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	602,6105	1	602,6105	2,233018	0,161428
Residual	2698,637	10	269,8637		
Total	3301,248	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	344,0788	1	344,0788	3,651554	0,085046
Residual	942,2806	10	94,22806		
Total	1286,359	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	308,9482	1	308,9482	3,613821	0,086641
Residual	854,9074	10	85,49074		
Total	1163,856	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	287,1029	1	287,1029	4,720794	0,054915
Residual	608,1664	10	60,81664		
Total	895,2693	11			

Nota. En la tabla se puede apreciar diferencia significativa ($p < 0,05$) a los 10 minutos de la disolución de tableta entre el medicamento innovador y multifuente (CZPM2) de clonazepam 0,5 mg.

Fuente: Propia

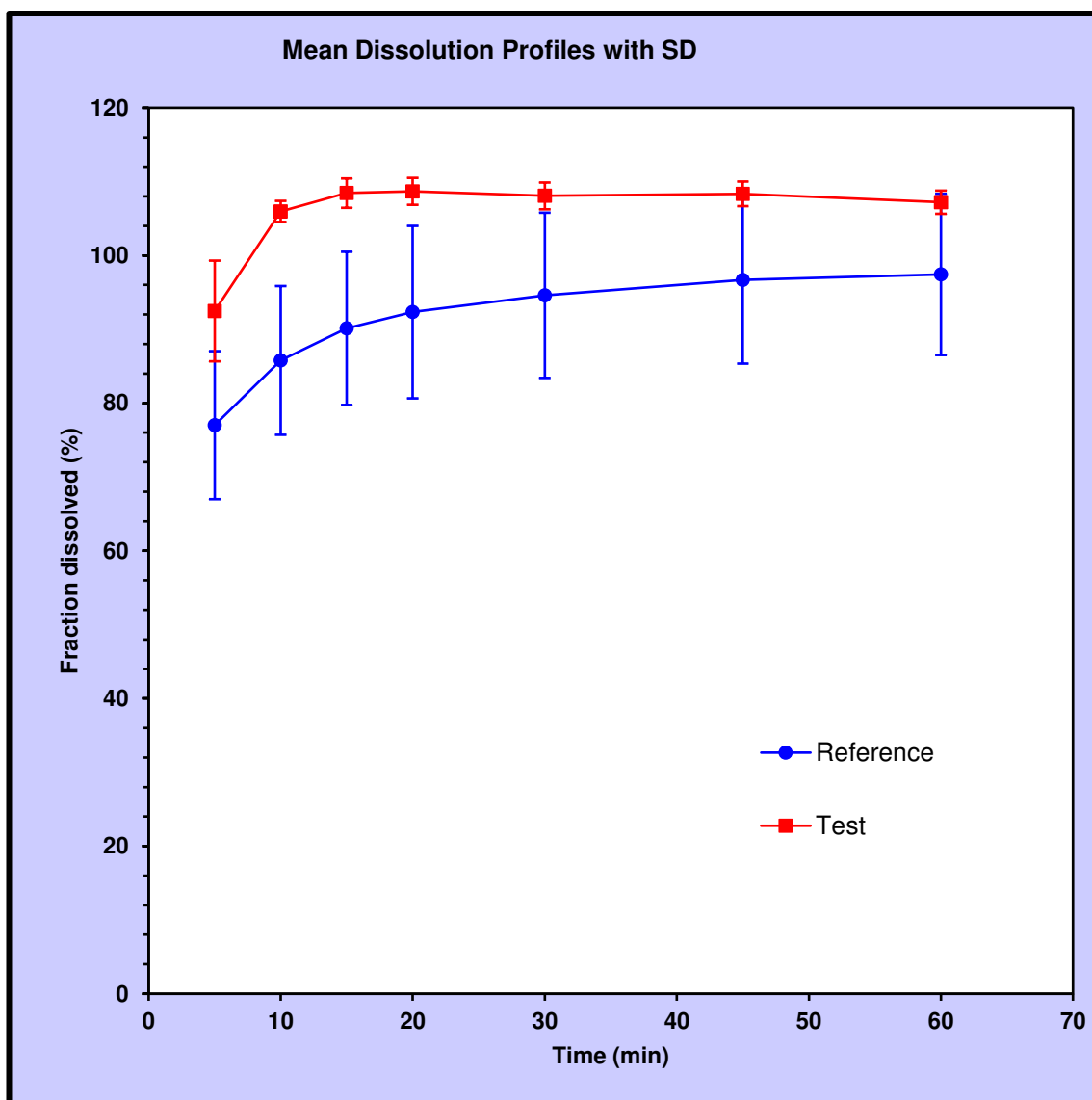


Figura 16 Análisis ANOVA de CZPR vs CZPM2. Fuente: Propia

c) Diazepam

Se evaluó el perfil de disolución para las tabletas de Diazepam 10 mg. innovador y multifuente, además de determino el factor de diferencia (F1) y similitud (F2) del multifuente en relación al innovador como se pueden observar en las tablas 32, 33, 34 y 35 y en las figuras 17, 18, 19 y 20. Para el DZPM1, los resultados indican que existe diferencia significativa ($p < 0,05$) en perfil de disolución a los 5 minutos (tabla 36 y figura 21), esto debido a la diferencia en los excipientes usados en la formulación o posiblemente una

pequeña variación al momento de la compresión de la tableta, pero esto no afecta en la totalidad de estudio, debido que al momento de realizar tanto el F1 y el F2 esto fueron de 4,40 % y 63,70 % respectivamente lo cual cumple con lo establecido. En el caso del DZPM2, se observó diferencia significativa ($p < 0,05$) a los 60 minutos (tabla 37 y figura 22), esto puede ser por la cantidad de principio activo contenido en la muestra respecto a lo declarado, y al contener menos IFA la disolución a ese tiempo será menor, pero tal resultado no es de mucha relevancia al realizar la comparación de ambos perfiles, pues los resultados tanto del F1 y F2 fueron de 2,36 % y 79,55 % estando dentro de lo establecido.

Tabla 32

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de diazepam 10 mg. (DZPR).

Tiempo	% Disolución DZPR						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	73,10	91,68	59,03	98,62	95,30	83,70	75,54	15,11
10	90,63	93,40	72,55	102,46	98,78	91,91	90,26	10,36
15	95,15	94,41	78,99	103,20	99,56	94,56	94,58	8,27
20	98,48	95,06	84,24	102,61	100,30	98,28	96,59	6,50
30	100,24	96,41	88,92	102,56	99,81	99,45	97,92	4,82
45	103,49	97,34	95,37	104,11	100,44	101,97	100,02	3,48
60	107,38	103,27	106,72	108,79	105,70	106,88	105,14	1,86

Fuente: Propia

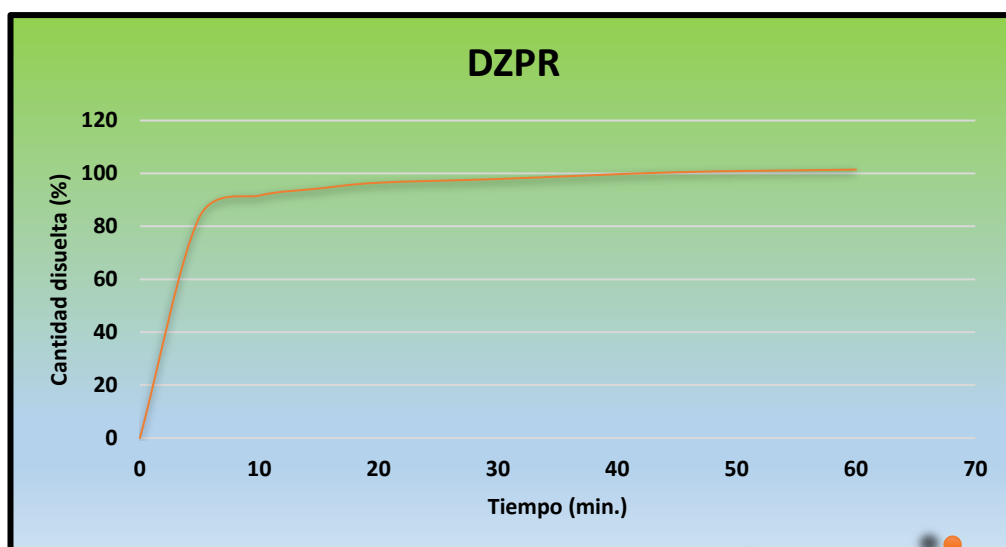


Figura 17 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de diazepam 10 mg. (DZPR). Fuente: Propia

Tabla 33

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de diazepam 10 mg. (DZPM1).

Tiempo	% Disolución DZPM1						Media	DS
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	19,22	32,72	56,51	39,32	67,33	35,50	41,77	17,36
10	83,09	91,64	97,33	83,75	98,25	83,74	89,63	7,07
15	97,89	99,91	101,89	98,02	101,12	96,19	99,17	2,17
20	100,60	100,56	101,77	98,93	101,43	98,87	100,36	1,22
30	100,33	100,52	101,00	98,82	100,34	99,60	100,10	0,77
45	99,72	99,14	99,94	97,63	99,84	99,38	99,28	0,86
60	100,08	98,64	99,27	97,67	99,63	98,98	99,05	0,84

Fuente: Propia

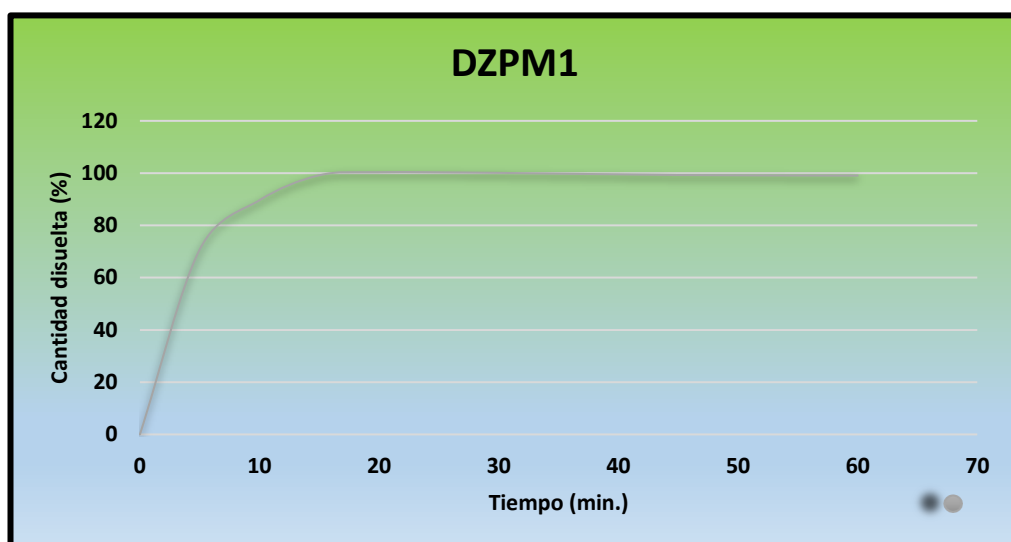


Figura 18 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de diazepam 10 mg. (DZPM1). Fuente: Propia

Tabla 34

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de diazepam 10 mg. (DZPM2).

% Disolución DPZM2							Media	DS
Tiempo	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	56,16	80,08	78,08	32,26	74,43	69,27	65,05	19,75
10	70,69	86,05	85,07	44,60	82,45	81,36	75,03	17,60
15	78,63	88,08	87,63	51,54	84,29	87,45	79,60	15,87
20	83,85	90,22	89,90	60,34	87,75	89,41	83,58	12,99
30	88,07	91,50	91,18	71,87	88,07	91,55	87,04	8,49
45	92,76	92,56	92,42	83,66	90,77	93,25	90,90	3,95
60	97,10	92,92	95,94	101,39	93,04	95,16	95,92	3,45

Fuente: Propia

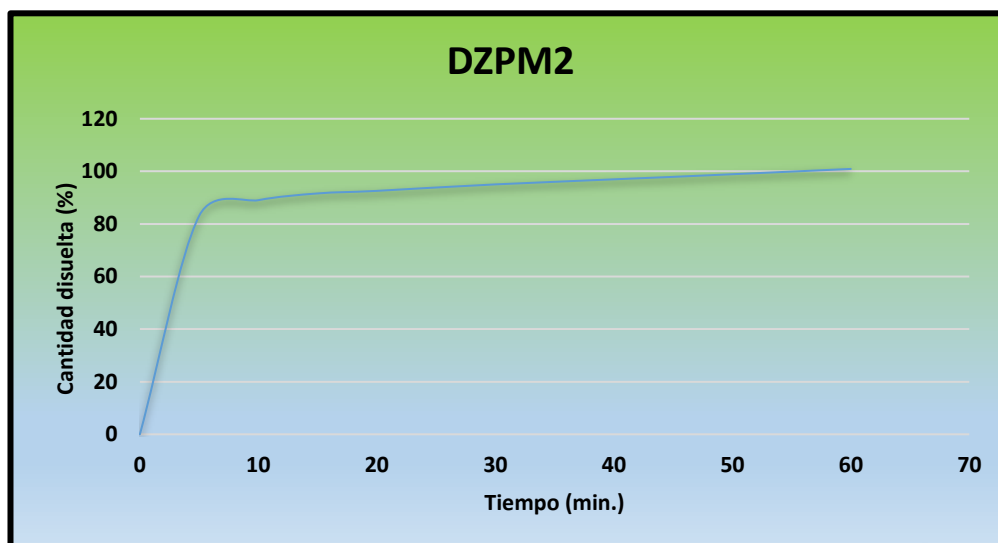


Figura 19 Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de diazepam 10 mg. (DZPM2). Fuente: Propia

Tabla 35

Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de DZPR con los DZPM1 y DZPM2

<i>f1</i>	DZPM1	DZPM2
DZPR	4,40	2,36
<i>f2</i>	DZPM1	DZPM2
DZPR	63,70	79,55

Fuente: Propia

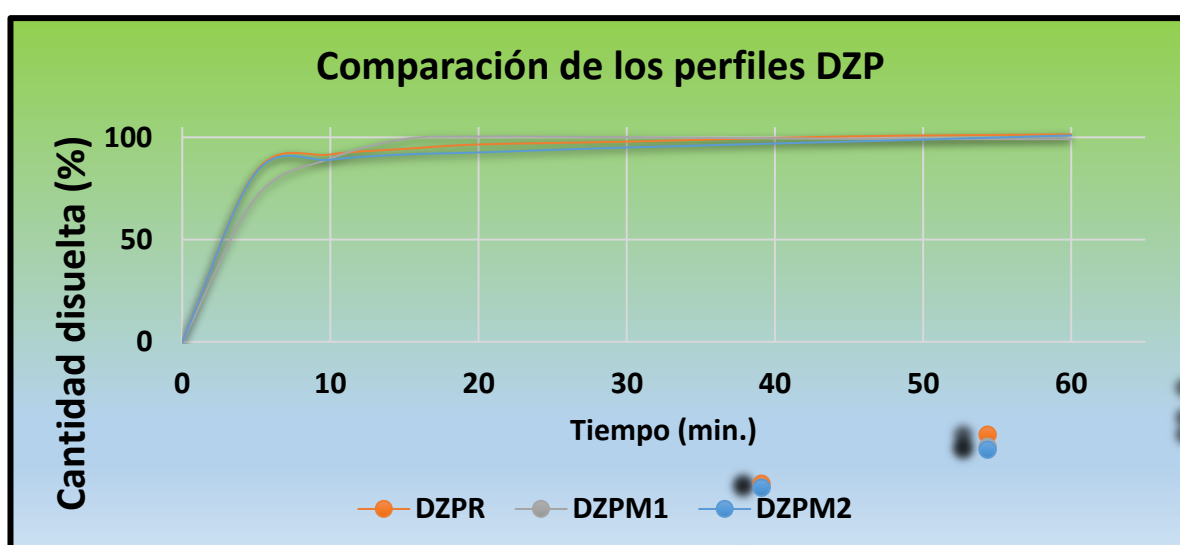


Figura 20 Perfil de disolución de tabletas de diazepam 10 mg innovador y multifuente. (DZPR, DZPM1 y DZPM2) Fuente: Propia

Tabla 36*Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM1.*

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	5243,369	1	5243,369	19,79604	0,001237
Residual	2648,696	10	264,8696		
Total	7892,066	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	11,86941	1	11,86941	0,150941	0,705781
Residual	786,3597	10	78,63597		
Total	798,2291	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	70,79189	1	70,79189	1,936902	0,194184
Residual	365,4903	10	36,54903		
Total	436,2821	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	44,83912	1	44,83912	2,050885	0,182625
Residual	218,6331	10	21,86331		
Total	263,4722	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	14,55406	1	14,55406	1,221959	0,294862
Residual	119,1044	10	11,91044		
Total	133,6584	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	4,156433	1	4,156433	0,648107	0,439512
Residual	64,13187	10	6,413187		
Total	68,2883	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	346,8479	1	346,8479	4,588259	0,057646
Residual	755,9467	10	75,59467		
Total	1102,795	11			

Nota. En la tabla se puede apreciar diferencia significativa ($p < 0,05$) a los 5 minutos de la disolución de tableta entre el medicamento innovador y multifuente (DZPM1) de diazepam 10 mg.

Fuente: Propia

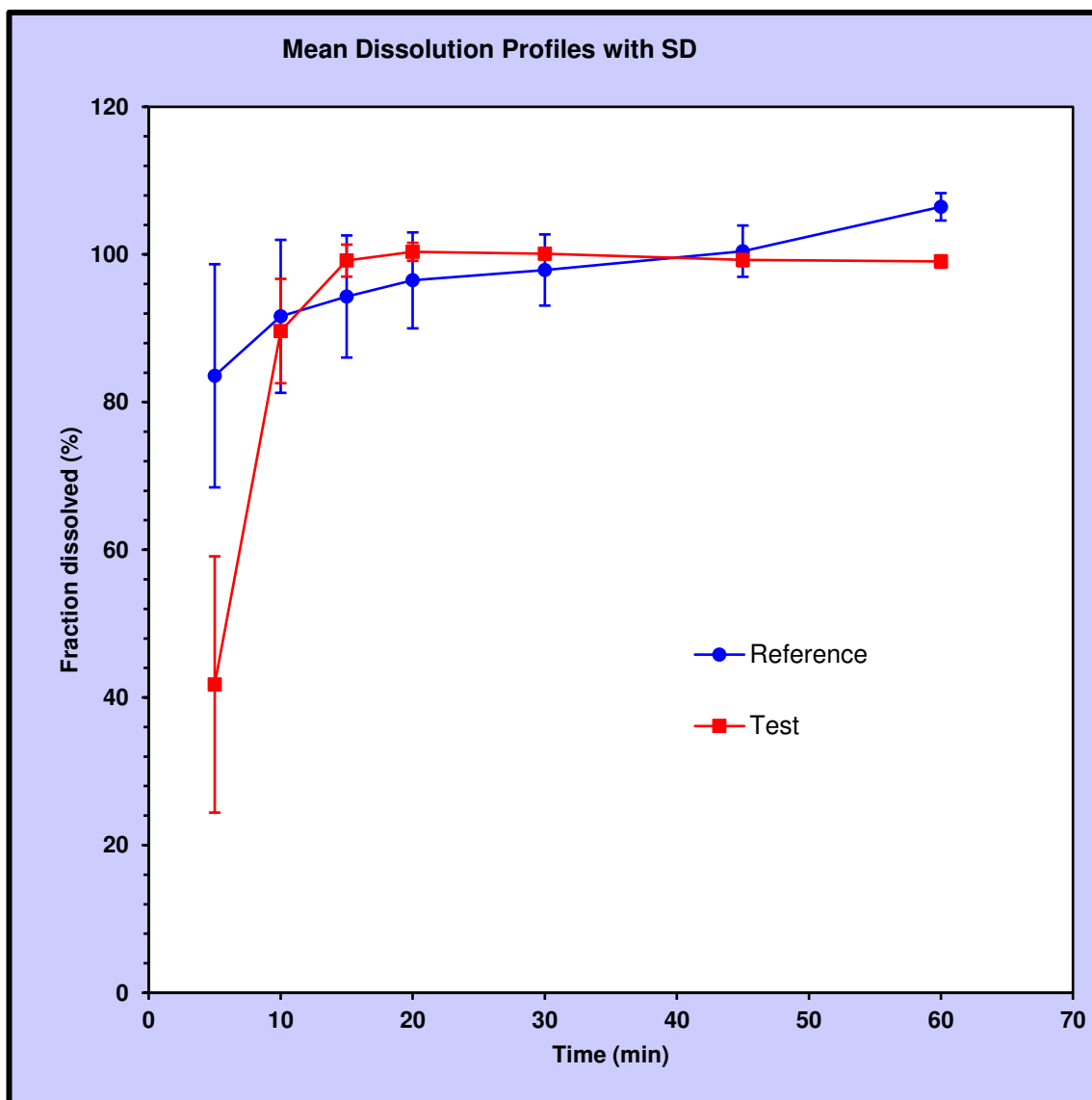


Figura 21 Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM1. Fuente: Propia

Tabla 37*Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM2.*

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	1029,65	1	1029,65	3,680575	0,084019
Residual	2797,526	10	279,7526		
Total	3827,176	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	825,4732	1	825,4732	4,588253	0,057838
Residual	1799,101	10	179,9101		
Total	2624,575	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	649,1574	1	649,1574	4,807048	0,053111
Residual	1350,428	10	135,0428		
Total	1999,586	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	400,4996	1	400,4996	4,517699	0,067168
Residual	886,5124	10	88,65124		
Total	1287,012	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	353,7911	1	353,7911	3,588436	0,087432
Residual	985,9199	10	98,59199		
Total	1339,711	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	223,7119	1	223,7119	3,568587	0,088447
Residual	626,8921	10	62,68921		
Total	850,6040	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	df	MS	F_value	P_value
Formulation	332,8126	1	332,8126	50,12676	3,38E-05
Residual	66,3942	10	6,63942		
Total	399,2068	11			

Nota. En la tabla se puede apreciar diferencia significativa ($p < 0,05$) a los 60 minutos de la disolución de tableta entre el medicamento innovador y multifuente (DZPM2) de diazepam 10 mg.

Fuente: Propia

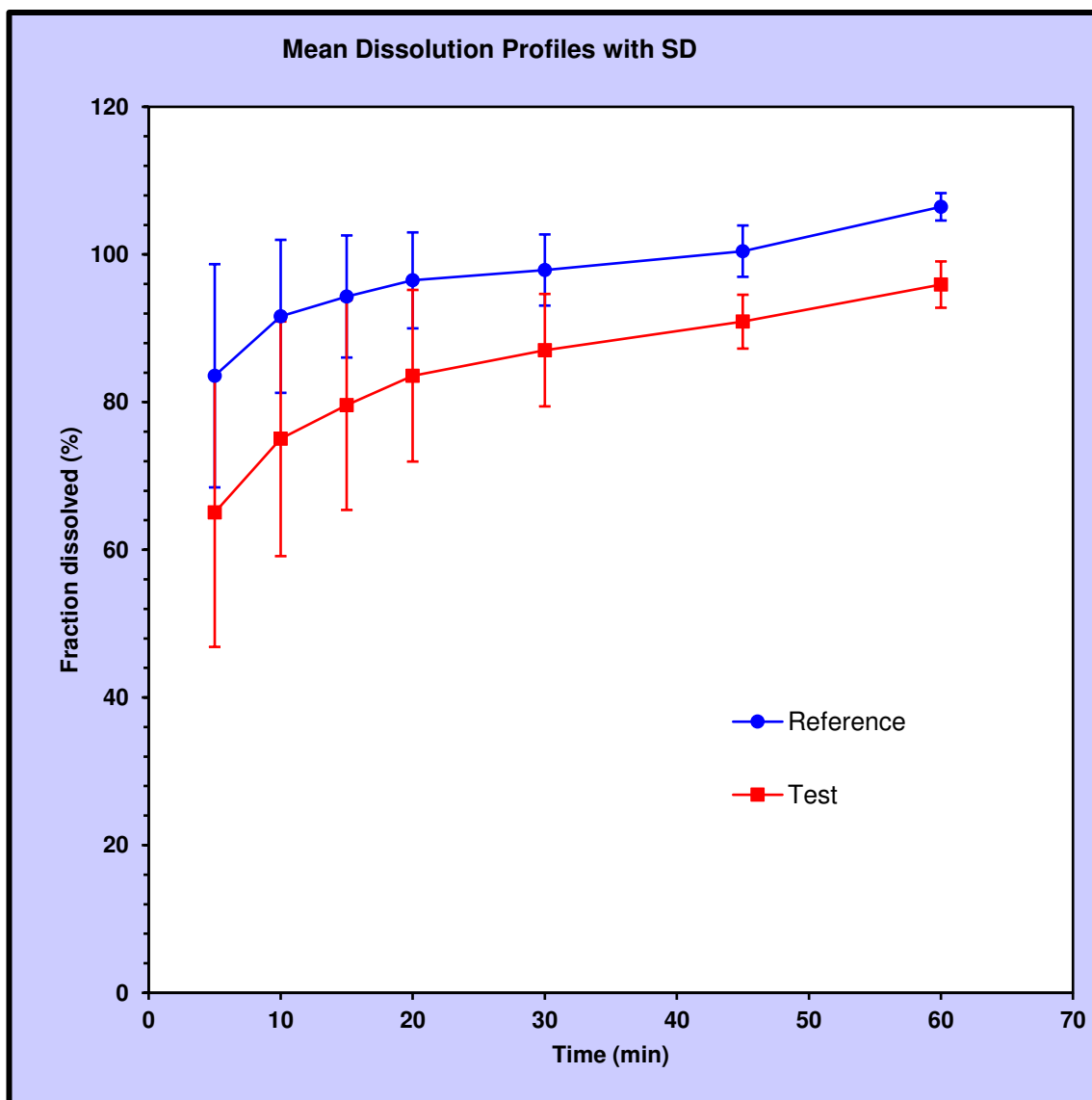


Figura 22 Análisis ANOVA de DZPR vs DZPM2. Fuente: Propia

c. Análisis de Componentes

Para complementación de los ensayos fueron efectuados análisis multivariados de componentes principales, método que tiene por finalidad básica, el análisis de datos, visualizando su reducción, eliminación de sobreposiciones y escogiendo las formas más representativas de datos a partir de combinaciones lineales de las variables originales.

Para los 3 principios activos con sus respectivo innovador y multifuentes esta prueba coloca en un mismo cuadrante el dosaje y la disolución, esto debido a que ambos ensayos miden concentraciones y el estar netamente relacionadas con esa variable, son determinantes para poder establecer una equidad, y a vez nos permita concluir una posible equivalencia farmacéutica (Figuras 23, 24 y 25).

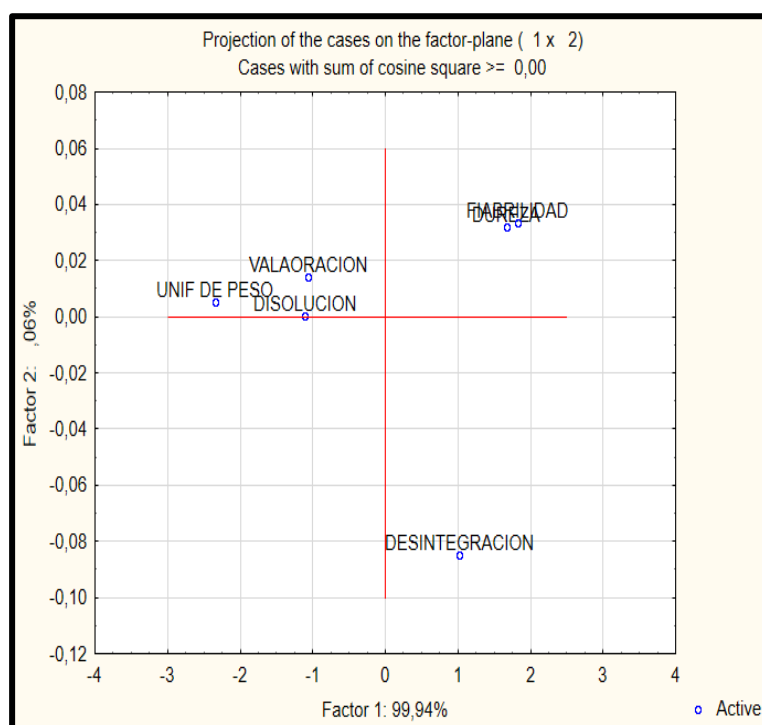


Figura 23 Análisis de componentes principales del alprazolam 0,5 mg. Fuente: Propia

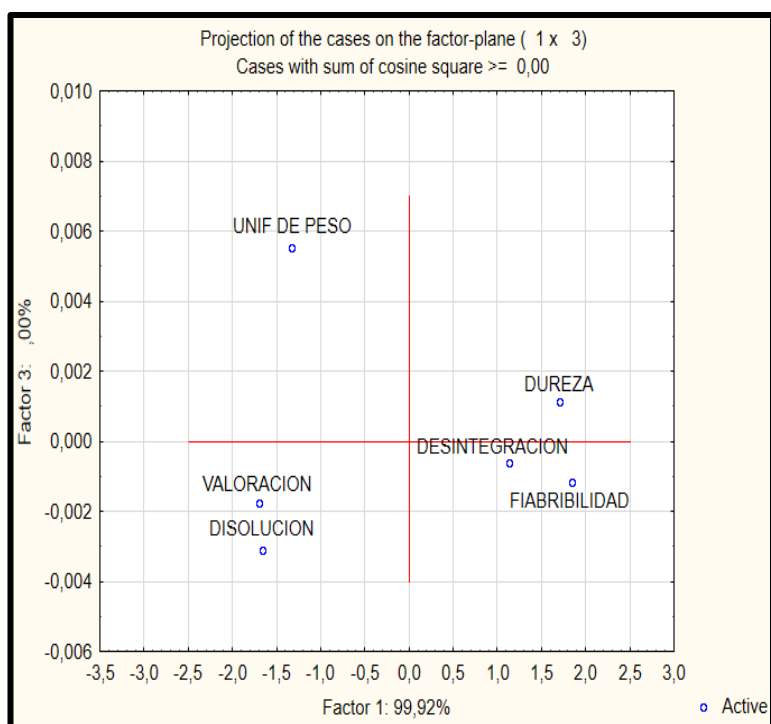


Figura 24 Análisis de componentes principales del clonazepam 0,5 mg. Fuente: Propia

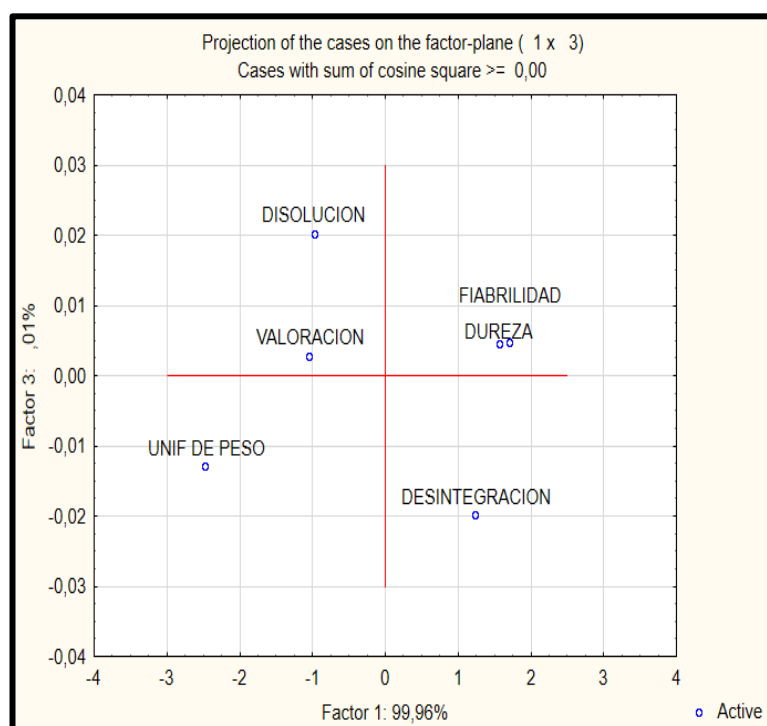


Figura 25 Análisis de componentes principales del diazepam 10 mg. Fuente: Propia

d. Eficiencia de Disolución

A partir de la información proporcionada por las curvas, se evaluaron las áreas bajo la curva (ABC) y la eficiencia de la disolución (ED) para cada una de ellas, y así se realizaron las comparaciones (Cook, Addicks & Wu 2008). La eficiencia de disolución (ED) se calculó desde los perfiles de disolución como la razón entre el área bajo la curva de disolución hasta el minuto 60, utilizando la regla trapezoidal y el área total del rectángulo que describe el 100% de la disolución a ese tiempo expresada en porcentaje, empleando la ecuación siguiente ecuación (Khan, 1975):

$$ED(\%) = \frac{ABC_0^\infty}{Q_0^\infty} \times 100$$

Es importante la comparación de la eficiencia de disolución porcentual, porque en estudios in vivo suponemos que el grado de absorción de un fármaco es proporcional a la concentración del fármaco en solución y el tiempo que esta solución está en contacto con una región de absorción adecuada del tracto gastrointestinal, el parámetro de Eficiencia de Disolución se describe en una función que relaciona estas dos variables, es decir en forma teórica es posible presumir que los productos multifuentes tanto de Alprazolam 0,5 mg y Clonazepam 0,5 mg se absorban en mayor cantidad que el producto de referencia a diferencia del producto Diazepam 10 mg, donde el de referencia sería el de mayor absorción (tablas 38, 39 y 40). Asimismo, debido a que la disponibilidad del fármaco in vivo se estima integrando el área bajo la curva del nivel sanguíneo parece razonable expresar resultados in vitro de manera similar y se puede relacionar teóricamente con la curva de concentración plasmática vs. Tiempo, obtenido mediante técnicas de disolución de datos in vivo.

También, cuando se debe mostrar una relación entre la disolución y otra variable (por ejemplo, el efecto de la presión de compactación de la tableta), tal vez sea más realista utilizar la Eficiencia de Disolución, que tiene en cuenta el perfil de disolución en su conjunto (Khan, 1975).

Tabla 38

Eficiencia de disolución del APZR, APZM1 y APZM2

ED	%
APZR	89,71
APZM1	95,09
APZM2	93,05

Fuente: Propia

Tabla 39

Eficiencia de disolución del CZPR, CZPM1 y CZPM2

ED	%
CZPR	88,67
CZPM1	95,36
CZPM2	92,66

Fuente: Propia

Tabla 40

Eficiencia de disolución del DZPR, DZPM1 y DZPM2

ED	%
DZPR	92,71
DZPM1	92,23
DZPM2	90,43

Fuente: Propia

4.2 Pruebas de hipótesis

Las tabletas de Alprazolam 0,5 mg innovador y multifuentes no presentan diferencias significativas ($p>0,05$) en las pruebas de perfil de disolución (tabla 23, 24 y 25) y fisicoquímicas (tabla 38).

Las tabletas de Clonazepam 0,5 mg innovador y multifuentes no presentan diferencias significativas ($p>0,05$) en las pruebas de perfil de disolución (tabla 29, 30 y 31) y fisicoquímicas (tabla 39).

Las tabletas de Diazepam 10 mg innovador y multifuentes no presentan diferencias significativas ($p>0,05$) en las pruebas de perfil de disolución (tabla 35, 36 y 37) y fisicoquímicas (tabla 40).

V. IMPACTOS

5.1 Propuesta para la solución del problema

En el ámbito de los medicamentos, uno de los principales escollos a la competencia está dado por la incertidumbre de los consumidores respecto a la calidad y/o eficacia de los mismos. Dicha incertidumbre fomenta un uso de las marcas como herramientas de señalización de calidad, cuestión que puede distorsionar las decisiones tomadas por los consumidores y evitar una efectiva competencia en precios, desviando los esfuerzos competitivos de las empresas hacia otras variables de mayor impacto pero de menor beneficio para esos consumidores (promoción médica, entrega de incentivos a las farmacias, etc.). En este contexto, una de las principales medidas para incrementar la competencia en este mercado dice relación con el ingreso de oferentes de medicamentos genéricos bioequivalentes, los que operan como una alternativa efectiva al medicamento original o innovador, esto es, aquel cuya patente ha vencido. Estudios muestran que la entrada del segundo oferente de genéricos se encuentra correlacionada con disminuciones de hasta un 50 % en el precio promedio de dichos medicamentos, respecto al medicamento original. En efecto, las políticas de bioequivalencia son una buena medida para homogeneizar la calidad de los productos y, por esta vía, entregar mayor información a los consumidores, ayudándolos a tomar mejores decisiones. La percepción de “menor calidad” de los medicamentos genéricos tiende a funcionar como una barrera de entrada de los mismos, cuestión que entorpece la competencia y genera precios de mercado artificialmente altos, en un ámbito en que los costos generales se han mostrado fuertemente al alza en

los últimos años. Pero, además de una política de bioequivalencia, una efectiva competencia en el mercado de medicamentos supone también la adopción de otras medidas dirigidas a garantizar una amplia libertad de elección por parte de los consumidores. Es decir, si bien la política de bioequivalencia resulta una medida regulatoria necesaria, no es suficiente desde la perspectiva de la promoción de una mayor competencia en este mercado. Es así como, a partir de diversas investigaciones, se han encontrado problemas estructurales en el segmento de prescripción y distribución de medicamentos que limitan la libertad de elección del consumidor. En primer lugar, se han detectado incompatibilidades de incentivos en la relación médico-paciente que afectan las posibilidades de sustitución del medicamento prescrito y, en último término, las políticas comerciales de los laboratorios. Así, mientras que quien elige (prescribe), el médico, no es quien paga ni usa el medicamento, quien usa el medicamento y paga por éste, el paciente, no es quien lo elige. Esta capacidad para canalizar pacientes o derivar la demanda hacia ciertas marcas fomenta la entrega de incentivos a los médicos por parte de los laboratorios, y tiende a distorsionar la prescripción médica hacia medicamentos que, no obstante representar un mayor costo para el paciente, significan mayores rentas para quienes los producen y/o prescriben. La experiencia indica que esta distorsión requiere, como estándar mínimo, de una regulación que tienda a disminuir el rol de esos incentivos en la decisión de prescripción y, por lo tanto, de consumo. En relación con lo anterior, el establecimiento de una obligación para los médicos de prescribir medicamentos conforme a su denominación común

internacional (DCI), junto a la posibilidad de sustitución en la farmacia del medicamento prescrito, podrían permitir ampliar la oferta de fármacos de cara a los consumidores, pudiendo éstos optar por alternativas más costo efectivas. La fidelidad de marca que tienden a presentar los médicos, en gran parte producto de los incentivos señalados, y las restricciones a la posibilidad de sustitución que enfrentan los consumidores, tienden a operar como una importante barrera de entrada para los medicamentos genéricos, en perjuicio de una mayor competencia. Así, en un escenario adecuado, el comprador de un medicamento debiese poder optar por cualquier medicamento de menor precio dentro del grupo de medicamentos con bioequivalencia acreditada, en la medida que esta bioequivalencia sea requerida. Por otro lado, cuando el medicamento no requiere acreditar bioequivalencia, el consumidor debiese ser libre para optar por el medicamento que, conteniendo el mismo principio activo que el medicamento prescrito, se encuentre a menor precio al momento de la compra. En la medida que no exista evidencia acerca del mejor desempeño del medicamento de marca, y que el Instituto Nacional de Salud (INS) procure velar por la calidad en los procesos de fabricación y manufactura de todos los medicamentos, como le resulta actualmente exigible, parecen existir pocas razones para aumentar el poder de prescripción y dispensación en manos de médicos y farmacias, en desmedro de la mayor libertad del consumidor en un contexto también de mayor oferta. En segundo lugar, existen potenciales distorsiones competitivas en el segmento de distribución de medicamentos, realizado únicamente a través de farmacias, producto de la explotación de las asimetrías de información en relación a

los consumidores, su alta concentración y la integración vertical existente, vía propiedad o a través de contratos para elaboración de marcas propias, entre las cadenas de farmacias, distribuidores mayoristas y laboratorios. En este sentido, son elocuentes las diferencias entre los precios de venta de los laboratorios a farmacias respecto a los precios que obtienen clínicas, hospitales y otras instituciones del canal institucional, quienes son compradores que poseen mayor información, la capacidad de escoger los medicamentos de los que quieren aprovisionarse y que pueden además optar por compras a través de licitaciones. Dicho diferencial de precios permite tener una estimación de las ganancias que podría generar un aumento de la competencia en esta industria. Como una forma de corregir las distorsiones identificadas en el canal de distribución de medicamentos, el estado debería promover leyes que erradiquen la actual prohibición de entregar incentivos a los dependientes farmacéuticos, en función de los mayores márgenes que la comercialización de un medicamento determinado entrega al distribuidor y/o productor. No obstante, la experiencia comparada indica que, ante la fuerza de las marcas, es posible que se requieran incentivos adicionales para lograr una efectiva penetración de genéricos que den a la población una garantía real de acceso a medicamentos de bajo costo. Dichos incentivos son múltiples y normalmente son utilizados en conjunto, destacando la existencia de políticas de reembolso más favorables por parte de las aseguradoras para los pacientes que decidan adquirir medicamentos genéricos (incentivos a los pacientes), campañas gubernamentales que promocionan el consumo de medicamentos genéricos por la población y la obligación para el

dependiente de la farmacia de sustituir el medicamento prescrito por aquellos equivalentes de menor costo, entre otros. La baja penetración de los medicamentos bioequivalentes, muestra la necesidad de una política integrada. Hasta ahora, en Perú sólo se ha discutido la posibilidad de obligar a las farmacias a contar con una oferta permanente de medicamentos genéricos; por su parte, el Ministerio de Salud (MINSA) ha iniciado una campaña de promoción de estos fármacos.

Desde la perspectiva de la libre competencia, la importancia de las medidas de bioequivalencia y las políticas de fomento a los medicamentos genéricos, en tanto mecanismos para reducir las actuales distorsiones que exhibe el mercado nacional de fármacos. En la actualidad, existen elementos estructurales en esta industria que hacen que la competencia en precios resulte desviada hacia otras variables que no benefician a los consumidores, como es el caso de la promoción médica, la entrega de incentivos a las farmacias y la creación y proliferación de marcas. En un contexto caracterizado por fuertes asimetrías de información y problemas de agencia, dichas variables introducen distorsiones que afectan en forma considerable el proceso competitivo y perjudican por tanto a los consumidores del país. La revisión de la experiencia comparada y de la literatura económica sobre el particular sugiere que el fomento de la competencia en el mercado de medicamentos requiere una serie de medidas que deben aplicarse conjuntamente: En primer término, las medidas destinadas a certificar la eficacia terapéutica de los medicamentos genéricos desempeñan un rol fundamental. En este contexto, las políticas de bioequivalencia permiten homogeneizar la calidad de los productos,

disminuyendo las asimetrías de información de los consumidores y favoreciendo, consecuentemente, la toma de mejores decisiones económicas. Dichas medidas permiten, a su vez, atenuar la percepción de “menor calidad” de los medicamentos genéricos, factor que tiende a funcionar como una barrera de entrada para la oferta de tales productos. En segundo lugar, la introducción de una competencia efectiva en el mercado de medicamentos requiere de una serie de medidas orientadas a garantizar una amplia libertad de elección por parte de los consumidores. Ello implica, por una parte, revisar el modo en que los médicos prescriben medicamentos y los mecanismos que permiten que el paciente (consumidor) los sustituya en la farmacia. La capacidad de los médicos (y de las farmacias) para canalizar pacientes hacia ciertas marcas, fomenta la entrega de incentivos por parte de los laboratorios e induce la prescripción (o la entrega) hacia medicamentos que representan un mayor costo para el paciente, sin mayores beneficios aparejados para éste. En la medida que no exista evidencia acerca del mejor desempeño del medicamento de marca, y que el INS procure velar por la calidad en los procesos de fabricación y manufactura de los medicamentos, parecen existir pocas razones para aumentar el poder de prescripción y dispensación en manos de médicos y farmacias, en desmedro de la mayor libertad del consumidor. Por otro lado, maximizar las posibilidades de elección de productos equivalentes por parte de los consumidores requiere de la existencia de incentivos a su consumo y la disponibilidad de los mismos. Estos elementos adquieren especial relevancia en Perú, en atención a las distorsiones competitivas que se presentan en el segmento de distribución de medicamentos a través de

farmacias (asimetrías de información, alta concentración de mercado en el segmento de distribución minorista e integración vertical entre las cadenas de farmacias, distribuidores mayoristas y laboratorios). No obstante, ante la fuerza que actualmente han adquirido las marcas, es posible que se requieran medidas adicionales para lograr una efectiva penetración de genéricos que den a la población una garantía real de acceso a medicamentos de bajo costo.

5.2 Costos de implementación de la propuesta

El gobierno y los organismos del ministerio de salud se ven cada vez más preocupados por los crecientes gastos en salud y los recursos limitados. En los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, los gastos farmacéuticos representan en promedio alrededor del 1.5% del producto interno bruto. La sustitución por un medicamento multifuente es un método comúnmente empleado para reducir los costos de los tratamientos farmacológicos mediante la sustitución de medicamentos originales patentados a través de contrapartes genéricas o multifuente con menores costos de adquisición.

Con la aprobación de la Ley de Concurso de Precios de Medicamentos y Restauración del Plazo de Patentes (Ley Hatch-Waxman) en los EE. UU. En 1984, la entrada al mercado de medicamentos genéricos se simplificó mediante un proceso de aprobación abreviado que solo requiere una demostración de bioequivalencia para la aprobación genérica. Aunque las políticas sobre sustitución por un medicamento multifuente varían de un país a otro, las políticas generalmente permiten a la autoridad sustituir un equivalente genérico más barato por un producto original sin patente a un

médico (prescrito por una nomenclatura internacional no patentada) y / o un farmacéutico (dispensación de la producto preferido por el creador de la política o el pagador).

Dichas políticas están respaldadas por una miríada de estudios sobre sustitución por medicamentos multifuente; la mayoría de ellos se publicaron entre finales de los años setenta y los noventa, cuando la sustitución de genéricos era un tema nuevo y desafiante. Sin embargo, todavía hay una falta de estudios apropiados que involucren genéricos supuestamente similares, con diferencias de similitud cuestionables, lo que podría explicar en parte la variación observable en las respuestas clínicas y los efectos secundarios. Hay varias razones por las cuales la sustitución por un multifuente puede no ser apropiado puesto que no están relacionadas con problemas de bioequivalencia. Por ejemplo, la inadecuación está determinada por las características del excipiente, pero también puede depender de las entidades de la enfermedad y las condiciones clínicas, por ejemplo, si un medicamento genérico se aplica de nuevo o para terapia de mantenimiento.

Para ser considerado genérico, un medicamento debe coincidir con el producto original en dosis, seguridad, concentración, forma de administración, calidad, rendimiento y uso previsto. En estas condiciones, generalmente se considera que los genéricos tienen un efecto clínico equivalente cuando se sustituye por el nombre original del producto.

Cuando dos productos genéricos están cada uno en el rango opuesto de bioequivalencia, son equivalentes a una marca pero no entre sí. Esto da como resultado una dosificación excesiva o insuficiente. La confusión del

paciente en la toma de medicamentos conduce a una disminución de la adherencia. La disminución de la calidad de los excipientes y la calidad de fabricación pueden afectar la liberación del fármaco y la acción prevista. Cualquiera de estos escenarios puede conducir a eventos adversos no intencionados que pueden costar más que los ahorros en los costos de los medicamentos.

Aunque existen medicamentos genéricos bioequivalentes para muchos productos originales, sigue siendo controvertido si la bioequivalencia refleja equivalencia clínica. La seguridad de sustituir medicamentos de índice terapéutico estrecho, por ejemplo, ha sido tema de mucho debate. Dado que la ventana terapéutica de estos fármacos es relativamente pequeña, pueden "exhibir una absorción limitada o errática, una biodisponibilidad dependiente de la formulación y una variabilidad farmacocinética intra-paciente que requiere monitoreo del nivel sanguíneo". Tales diferencias en los resultados clínicos también pueden afectar los ahorros económicos previstos. Si, por ejemplo, las tasas de eventos adversos fueron más altas en pacientes que cambiaron a medicamentos genéricos, los gastos generales pueden ser más altos de lo esperado o incluso pueden exceder la cantidad gastada previamente para el medicamento original.

Considerando la variedad de drogas y tipos de drogas, la literatura relacionada con los resultados clínicos y económicos de la sustitución por medicamentos multifuente puede ser más sólida en algunas áreas terapéuticas o etapas de tratamiento que en otras. Sin embargo, hasta la fecha, no existe información de ninguna investigación que haya intentado

resumir todo el conjunto de evidencia sobre el impacto de la sustitución genérica en múltiples áreas terapéuticas, incluidos los resultados clínicos y económicos.

Es por ello que como parte una política rigurosa de Salud, el estado debe promover leyes que exijan a los laboratorios farmacéuticos, estudios de bioequivalencia a sus medicamentos multifuente o innovadores con denominación de marca, y que estos sean certificados y supervisados por el INS. Si bien es cierto esto puede elevar costo al producto final como medicamento al consumidor, la diferencia de precios existente entre el medicamento de marca (innovador) y el medicamento multifuente es demasiado para lo que sería realizar este tipos de estudios en beneficio del paciente y sea este ya él que elija que medicamento usar para su tratamiento pero dándole toda la información necesaria con la finalidad de que tenga acceso a medicamentos de calidad.

5.3 Beneficios que aporta la propuesta

Para algunos pacientes, los altos costos a menudo asociados con los medicamentos recetados pueden dificultar el cumplimiento de las indicaciones de un médico. Muchos problemas de salud requieren que los pacientes sigan con un medicamento recetado para reducir la gravedad de los síntomas o vivir con menos molestias. Cuando los costos disuaden el uso constante de ciertos medicamentos, los pacientes pueden querer investigar las opciones de medicamentos genéricos en lugar de no seguir lo que prescriben en su receta. Los medicamentos genéricos pueden ser tan efectivos como sus alternativas de marca

Las alternativas de medicamentos genéricos son una opción efectiva y aprobada por la FDA para pacientes. Dichos medicamentos son idénticos a su contraparte de marca en una serie de categorías, que incluyen forma, dosis, concentración, seguridad, calidad, uso previsto y características de rendimiento. La opción genérica se considera bioequivalente y por lo tanto los pacientes pueden ahorrar mucho dinero con genéricos

Según la FDA, los medicamentos genéricos pueden costar aproximadamente un 85% menos que los medicamentos innovadores o innovadores con denominación de marca. ¿Cómo puede ser esto? Los estudios clínicos realizados con medicamentos de marca para lograr la patente no tienen que repetirse con su reemplazo genérico bioequivalente, lo que ayuda a reducir drásticamente su costo.

Los medicamentos genéricos ayudan a mantener bajos los costos en el sistema de atención médica. No solo los pacientes se benefician de los medicamentos genéricos de alta calidad. La *Association for Accessible Medicines* compartió que los ahorros para el sistema de atención médica de los Estados Unidos de medicamentos genéricos ascendieron a \$ 1,67 billones en los últimos 10 años. A medida que los costos de atención médica continúan aumentando, es importante continuar fabricando alternativas genéricas y ponerlas a disposición de los pacientes, ya que esto puede ayudar a frenar el aumento de los costos de atención médica que a menudo se transfieren a los pacientes.

Actualmente en nuestro país los pacientes no pueden encontrar fácilmente un equivalente genérico debido a que se lo niegan o es poco conveniente económicamente para el vendedor.

Los pacientes no necesitan investigar mucho para encontrar alternativas a muchos medicamentos populares de marca. Hay una cantidad sorprendentemente grande de medicamentos populares con equivalentes genéricos, ya que hay más de 12 000 medicamentos genéricos disponibles para los consumidores. Por ejemplo, el medicamento para el dolor, Panadol, se puede intercambiar con Acetaminofén. Otro medicamento usado por pacientes con problemas cardíacos la popular Aspirina 100 mg, puede ser reemplazado por Ácido acetilsalicílico 100 mg.

Los pacientes tienen tres veces más probabilidades de cambiar las recetas prescritas con nombres de marca en comparación con sus alternativas genéricas, y muchas veces este cambio está directamente relacionado con los copagos altos. Cuando se trata de ayudar a las personas que necesitan tomar medicamentos recetados, los medicamentos genéricos son una opción accesible y asequible que puede aumentar la probabilidad de que los pacientes sigan con la atención recomendada por el médico.

CONCLUSIONES

1. Se establece que puede darse la intercambiabilidad entre los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg al obtener resultados favorables y no existir diferencia significativa en el perfil de disolución.
2. Los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg cumplen con la concentración declarada que se evaluó a través del ensayo de uniformidad de contenido y dosaje de principio activo mediante técnicas establecidas en la USP 42.
3. No se observó ninguna diferencia en los ensayos fisicoquímicos como dureza, friabilidad, velocidad de disolución, variación de peso y desintegración entre los comprimidos innovadores y multifuente Alprazolam 0,5 mg, Clonazepam 0,5 mg y Diazepam 10 mg disponibles en el mercado peruano.

RECOMENDACIONES

1. Promover la realización de estudios de intercambiabilidad entre otros productos multifuente, mediante metodologías sustentadas en las Farmacopeas y otros documentos de referencia internacionales, ya que estos estudios a futuro serán tomados en cuenta por los gobiernos de la región y por el nuestro para el proceso de revisión de las políticas de intercambiabilidad y requisitos para la obtención de Registros Sanitarios.
2. Se debe hacer un control inspectivo siempre a la concentración de principio activo, puesto que no siempre se encuentra lo declarado y hasta puede estar fuera del rango de aceptabilidad, lo cual puede afectar la salud del paciente.
3. Los ensayos fisicoquímicos como dureza, friabilidad, velocidad de disolución, variación de peso y desintegración son importantes de realizar puesto que nos brinda información sobre la calidad tanto del proceso de manufactura como de las materias primas utilizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aguilar, J. (2009). ASPECTOS GENERALES DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN USP I Y USP II PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS, *Novartis Pharmaceutical*. Recuperado de http://www.cqfperu.org/download_archivos/AspecGralesEnsDiso.pdf?P=HP&SESSID=a157ee89f67db70a2c6d0f2cc4be47ea
2. Adams, E., Coomans, D., Smeyers-Verbeke, J. & Massart, D. (2001). Aplicación de modelos lineales de efectos mixtos para la evaluación de perfiles de disolución. *En t. J. Pharm.*, 226, 107-125.
3. Ahmed, F., Das, A., Karmakar, U., Khaleque, T. & Shill, M. (2003). Quality of Marketed Metronidazole Preparations in Bangladesh- An Analytical Overview. *Journal of Biological Sciences*, 3(10), 940-950.
4. Al Ragib, A., Tariqul, I., Sazaul, S. & Faruk, H. (2018). Comparative study on quality analysis on marketed diclofenac sodium tablets of different brands available in Bangladesh. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 4(4), 362. doi.org/ 10.26479/2018.0404.32
5. Al-Tabakha, M., Faelelbom, K., Obaid, D. and Saye, S. (2017). Quality Attributes and In Vitro Bioequivalence of Different Brands of Amoxicillin Trihydrate Tablets. *Pharmaceutics*, 9(18). doi.org/ 10.3390/pharmaceutics9020018
6. Alfonso Orta, I, y Sánchez de la Cruz, E. (2008). CIENCIA Y POLITICA: EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO DE HOY.

- Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 7(4). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000400012&lng=es&tlng=es.
7. Ashton, H. (2002). Benzodiazepines: how they work and how to withdraw. *The Ashton Manual*. Recuperado de <http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>.
 8. Ator, N. (2005). Contributions Of Gaba a Receptor Subtype Selectivity To abuse Liability And Dependence Potential Of Pharmacological Treatments For Anxiety And Sleep Disorders. *CNS Spectr*, 10(1), 31-39. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618945>
 9. Baena, Y., y Ponce D'León, F. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 37(1), 18-32. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000100002&lng=en&tlng=pt.
 10. Bailey, L., Ward, M. & Musa, M. (1994). Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol*, 34, 804-11. doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb02043.x
 11. Baishya, H., Gogoi, B., Bordoloi, D. & Gogoi, P. (2018). In-vitro evaluation of two marketed brands of dexamethasone tablets IP as per Indian pharmacopoeia. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 197-201. doi.org/10.22271/pharmacy.

12. Bano, R., Gauhar, S., Naqvi, S. & Mahmood, S. (2011). Pharmaceutical evaluation of different brands of Levofloxacin tablets (250 mg) available in local market of Karachi (Pakistan). *Int J Curr Pharm Res*, 3(1):15-22.
13. Bendari, A., Al-Shehi, B. & Ahuja, A., (2015). Comparison of Pharmaceutical Properties of Different Marketed Brands of Metronidazole Tablets available in Oman. *International Journal of Pharmaceutical Archive*, 4(2), 9-21.
14. Cárdenas, L. (2012). *Control de calidad fisicoquímico de ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas realizado en el laboratorio de control de calidad hypatia s.a.* (Tesis de pregrado). Universidad Nacional de Trujillo, <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1851>.
15. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER), 2006, *GUIA PARA LA INDUSTRIA PRUEBAS DE DISOLUCIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL SÓLIDAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA*, Rockville, MD, Estados Unidos de América.
16. Cid, E., (1992), *CONTROL DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICO DE MEDICAMENTOS*, Balgraf Ltda., Chile, pp.19, 20-1.
17. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), “Farmacopea de los Estados Unidos de América”, 42º ed., Rockville, MD, Estados Unidos de América.
18. Cook, J., Addicks, W., & Wu, Y. (2008). Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development-an industrial view. *AAPS J*, 10(2), 306.

19. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (29 de setiembre del 2016). *Ley N° 29459 Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios* Recuperado de <http://diremid.diresamdd.gob.pe/index.php/leyes/item/2-ley-n-29459-ley-de-productos-farmaceuticos-dispositivos-medicos-y-productos-sanitarios>.
20. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (29 de abril del 2018). *Observatorio de Precios*. Recuperado de <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral>.
21. Domiguez, V., Collares, M., Ormaechea, G. y Tamosiunas, G. (2016). Uso Racional De Benzodiacepinas: Hacia Una Mejor Prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 3, 14-24. Recuperado de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a02.pdf>
22. Dressman, J., Amidon, G., Reppas, L. & Shah, V. (1998). Pruebas de disolución como herramienta de pronóstico para la absorción oral de fármacos: formas de dosificación de liberación inmediata. *Phar Res.*, 15(1), 11–22.
23. Dulla, O., Sultana, S., & Shohan, M. (2018). In vitro comparative quality evaluation of different brands of esomeprazole tablets available in selected community pharmacies in Dhaka, Bangladesh. *BMC Research Notes*, 11, 184. doi.org/10.1186/s13104-018-3285-x
24. Ferraz, H., Carpentieri, L. & Pereira, S. (2007). Evaluación del perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas que contienen

- cloranfenicol comercializadas en Brasil. *Braz. Arco. Biol. Technol.*, 50(1), 57–65.
25. Florence, C., Karin, L., Ruth, K. & Marie, J. (2001). Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol*, 59, 442–445.
Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179437>
 26. Food & Drug Administration. (1997). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm200707.htm>
 27. Fretes de Aquino, S., Vázquez, M. y Lugo, G. (2016). Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay. *Memoria del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud*, 14(2), 53-60. doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)53-060
 28. Gámez, M. (1996). Selección de benzodiacepinas. Bases para su uso en el hospital. *Farmacia Hospitalaria*, 21(2), 117-122. Recuperado de https://www.sefh.es/revistas/vol21/n2/117_122.PDF
 29. Greenblatt, D., Divoll, M., Abernethy, D., Ochs, H. & Shader, R. (1983) Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*, 8, 233-252. doi.org/ 10.2165/00003088-198308030-00003
 30. Gupta, M. and Gupta, M. (2016). Comparative in-vitro pharmaceutical quality control evaluations of different brands of Ibuprofen tablets marketed in

- the Trinidad & Tobago, West Indies. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 5(4), 2325-2334. doi.org/ 10.20959/wjpps20164-6571
31. Gupta, M. and Gupta, M. (2017). Comparative pharmaceutical quality control testing of different brands of Paracetamol tablets available in the Trinidad & Tobago, West Indies. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 7(7), 2830-2836. doi.org/ 10.13040 / IJPSR.0975-8232.7 (7) .2830-36
 32. Hobbs, W., Rall, T. & Verdoorn, T. (1996). Hypnotics and sedatives; ethanol. En: Goodman & Gilmans, (eds). *The pharmacological basis of therapeutics* (pp. 361-396). New York, USA: International Edition.
 33. INFORME 34^a (1994) *Comité de expertos de la OMS en especificaciones en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas*. Ginebra.
 34. Jakaria, M., Mousa, A. & Parvez, M. (2016). In vitro Comparative Study of Different Brands of Dexamethasone Tablet Available in Bangladesh. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 7(2), 24-28.
 35. Khan, K. (1975). The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol*, 27(1), 48.
 36. Kar, A., Amin, M., Hossain, M., Mukul, M., Rashed, M., & Ibrahim, M. (2015). Quality analysis of different marketed brands of paracetamol available in Bangladesh. *International Current Pharmaceutical Journal*, 4(9), 432-435. doi.org/10.3329/icpj.v4i9.24473

37. Kalakuntla, R., Veerlapati, U., Chepuri, M. & Raparla, R. (2010). Effect of various super disintegrants on hardness, disintegration and dissolution of medicine from dosage form. *J Adv Sci Res.*, 1(1), 15–9.
38. Karmakar, P. & Kibria, M., (2012). In-vitro comparative evaluation of quality control parameters between Paracetamol and Paracetamol/caffeine tablets available in Bangladesh. *Int. curr. pharm. J*, 1(5), 103-109.
39. Karmoker, J., Joydhar, P., Sarkar, S. & Rahman, M. (2016). Comparative in vitro Evaluation of Various Commercial Brands of Amlodipine Besylate Tablets Marketed in Bangladesh. *Asian J Pharm Hea Sci*, 6(1).
40. Karmoker, J., Priya, R., Sarkar, S., & Islam, S. (2017). Comparative in vitro equivalence evaluation of some local Gliclazide brands of Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal*, 6(3), 152-157. Recuperado de <http://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2017&vol=6&issue=3&ArticleId=989>
41. Kumar, P., Ganure, A, Subudhi, B., Shukla, S. & Upadhyay, P. (2015). Design and comparative in-vitro and in-vivo evaluation of starch–acrylate graft copolymer based salbutamol sulphate sustained releasetablets. *Asian J Pharm Sci*, 10(3), 239-246.
42. Lachman, L. & Lieberman, H. (2013). Pharmaceutical dosage forms. In: Lachman L, Lieberman HA, Khar RK, Vyas SP, Ahmed FJ, Jain GK (Eds.), CBS Publishers & Distributors, India, pp. 449-561.
43. Laosa, O., Guerra, P., López-Durán, J., Mosquera, B., y Frías, J. (2009). Bioequivalence studies: need for the reability of generic drugs. *Revista*

- Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 26(4), 553-562.
Recuperado de
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400019&lng=es&tlng=en.
44. Laurijssens, B., Greenblatt, D. (1996). Pharmacokinetic pharmacodynamic Relationships for benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*, 30, 52-76.
doi.org/10.2165/00003088-199630010.0004
 45. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. y Lizasoain I. (2005). *Farmacología básica y clínica 17ª edición*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
 46. Martínez T., Camacho M., Gracia Y., y Gracia S. (2015). Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(4), 43-49.
 47. Mata, E. (1996). Una Nueva Era En El Descubrimiento De Medicamentos. *Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy*, 7(40). Recuperado de
<http://www.cienciahoy.org.ar/ch/hoy40/quim4.htm>
 48. Matiz, G., Rodríguez, E., y Osorio, M. (2017). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 46(1), 48-70.
doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n1.67291
 49. Matiz, G., Rodríguez, E. (2014). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de

- captopril y losartán del mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas y Farmacéuticas*, 43(2), 217-233. doi.org/10.15446/rcciquifa.v43n2.54209
50. Mehnaz, A., Ali, F., Nazma, R. & Mohiuddin, A. (2018). Comparative in vitro evaluation of some commercial brands of valsartan tablets marketed in Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal*, 7(4), 1068-1072. Recuperado de <http://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2018&vol=7&issue=4&ArticleId=1996>
 51. Milenkovic, I., Smalla, K., Gundelfinger, E. & Kaehne, T. (2012). The cell adhesion molecule neuroligin-1 is a novel interaction partner of γ -Aminobutyric acid type A receptors. *J Biol Chem*, 287(17), 14201-1421. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389504>
 52. Ministerio de Salud - INVIMA, (2002), MANUAL DE TECNICAS DE CALIDAD, Tercera revisión, Bogotá, pp.46-7.
 53. Moreno, L. (2004). ASPECTOS ÉTICOS DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CONTENIDOS EN LAS LEGISLACIONES DE AMÉRICA LATINA. *Acta bioethica*, 10(2), 247-259. doi: 10.4067/S1726-569X2004000200012.
 54. Murtha, J., Julian, T. & Radebaugh, G. (1988). Simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, and dextromethorphan hydrobromide by second- derivative photodiode array spectroscopy. *J Pharm Sci.*, 77(8). 715–8.

55. Musa, H., Sule, Y.Z. & Gwarzo, M.S. (2011). Assessment of physicochemical properties of metronidazole tablets marketed in Zaria, Nigeria. *Int J Pharm Sci*, 3(3), 27-29.
56. Nayak AK, Pal D. (2010). Comparative in vitro Bioequivalence Analysis of Some Ciprofloxacin HCl Generic Tablets. *Int J Pharm Sci Res*, 1(8), 51-57.
57. Oishi, T., Haque, A., Dewan, I. & Islam, S. (2011). Comparative in vitro dissolution study of some ciprofloxacin generic tablets under biowaiver conditions by rp-hplc. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 2(12), 3129-3135. doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2(12).3129-35
58. Oishi, T., Nimmi, I. & Islam, S. (2011). Comparative in vitro Bioequivalence Analysis of Some Generic Tablets of Atorvastatin, a BCS Class II Compound. *Bangladesh Pharm J*, 14(1), 61-66.
59. Osorio, M., Mercado, Matiz, G. y León, G. (2015). Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(4), 641- 650. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n4/far05415.pdf>
60. Ospina, L., Matiz, G. y Pájaro, I. (2012). Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. *Revista de Salud Pública*, 14(4), 695-709. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-00642012000400013&script=sci_abstract&tlng=es
61. Pabla, D., Akhlaghi, F. & Zia, H. (2009). A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothy-roxine products using

- inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 72(1), 105–110.
62. Peppers, M. (1996). Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy*, 16, 49-58.
doi.org/10.1002/j.1875-9114.1996.tb02915.x
 63. Popy, F., Dewan I, Parvin, M. & Islam, S. (2012). Evaluation of in vitro equivalence for tablets containing the poorly water-soluble compound atrovastatin. *Dissolution. Technology*, 19(4), 30-33.
 64. Rudolph. U. (2008). Benzodiazepines. En: S. Offermanns, W. Rosenthal. (Eds), *Encyclopedia of molecular pharmacology* (pp. 251-254). Nueva York, USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
 65. Sachan, A., Kumar, V. and Gupta, A. (2016). Comparative in vitro evaluation of four different brands of metformin HCl available in India. *Scholars Res Library*, 8, 419-424. Recuperado de <https://www.scholarsresearchlibrary.com/articles/comparative-invitro-evaluation-of-four-different-brands-of-metformin-hclavailable-in-kanpur-district-india.pdf>
 66. Saleem, M., Shahin, M., Srinivas, B. & Begum, A. (2014). Evaluation of tablets by friability apparatus. *Int J Res Pharm Chem*, 4(4)-837- 840.
 67. Sanjida, J., Israt, N., Nishat, J. & Kanij, N. Comparative Performance Evaluation of Different Brands of Ketorolac Tromethamine (NSAID'S) Generic Tablets. *Advancements tBioequiv Availab*, 1(2).
Recuperado de <http://crimsonpublishers.com/abb/fulltext/ABB.000510.php>

68. Sarkar, Ch. (2015). *Comparative Study Of Quality Control Parameters Of Different Brands Of Oral Montelukast Tablets Available In Bangladesh*. (tesis de pregrado). BRAC University, Bangladesh.
69. Shader, R. & Greenblatt, D. (1993). Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Engl J Med*, 328, 1398-1405. doi.org/10.1056/NEJM199305133281907
70. Vila Jato, J.L., (1990), *TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA*, Volumen I, Editorial Síntesis, España, pp. 154-9, 160-5, 183-5.

ANEXOS

N° 1: DATOS DEL MATERIAL DE ESTUDIO

CODIGO INTERNO	N° LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO	REGISTRO SANITARIO	PRESENTACIÓN POR CAJA	PRECIO POR CAJA	PRECIO POR UNIDAD
APZR	10668609	03-2019	04-2022	EN-03780	20	56,00	2,80
APZM1	20290490	01-2019	02-2022	EN-03779	200	8,00	0,04
APZM2	20164680	12-2018	02-2023	EN-04661	100	8,00	0,08
CLZR	RJ1012	01-2018	02-2021	E12558	20	36,11	1,81
CLZM1	927Y	05-08-2017	20-03-2021	EE-02815	120	174,00	1,45
CLZM2	11060888	08-2018	10-2021	EN-04168	100	28,00	0,28
DZPR	1124759	02-2019	12-2022	E-12648	20	27,22	1,36
DZPM1	10115518	12-2017	01-2021	EN-01861	200	12,00	0,12
DZPM2	1011419	12-2018	01-2022	EN-01221	100	9,00	0,09

Fuente: Observatorio de Precios

N° 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS							
1. DATOS GENERALES							
MEDICAMENTO (DCI):		PRODUCTO:	INNOVADOR:				
			MULTIFUENTE:	1	2		
N° LOTE							
2. PERFIL DE DISOLUCIÓN							
TIEMPO (min)	5	10	15	20	30	45	60
MEDIA (6) % DISOL.							
DS							
CV							
3. DESINTEGRACIÓN							
TIEMPO (X) MIN							
DS							
CV							
4. DUREZA							
DUREZA (X) KP							
DS							
CV							
5. FRIABILIDAD							
PESO INICIAL (mg)							
PESO FINAL (mg)							
% DE PERDIDA							
6. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO							
%							
DS							
CV							
7. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN							
(% Q__min) Mín: __%							
DS							
CV							
8. DOSAJE							
%							
DS							
CV							
9. UNIFORMIDAD DE PESO							
PESO (X) mg							
DS							
CV							

Fuente: Propia

N° 3: AMPLIACIÓN DE RESULTADOS

1. DUREZA

A l p r a z o l a m o , 5 m g	APZR	APZM1	APZM2
	Dureza (kp)	Dureza (kp)	Dureza (kp)
	5,5	5,1	5,5
	5,5	5,9	5,5
	5,5	5,6	5,4
	5,0	5,7	5,1
	5,8	5,3	5,2
	5,9	5,4	5,4
	5,1	5,2	5,8
	5,2	5,2	5,2
	5,3	5,3	5,5
	5,8	5,5	5,5
	5,0	5,8	5,0
	5,0	5,5	5,3
	5,3	5,3	5,6
	5,7	5,6	5,4
	5,7	5,7	5,9
	5,5	5,2	5,3
	5,3	5,4	5,4
	5,4	5,9	5,6
	5,2	5,5	5,8
	5,2	5,8	5,9
Promedio	5,395	5,495	5,465
Varianza	0,079	0,062	0,063
DS	0,282	0,248	0,252
CV%	5,225	4,515	4,609

Fuente: Propia

C l o n a z e p a m 0 , 5 m g	CZPR	CZPM1	CZPM2
	Dureza (kp)	Dureza (kp)	Dureza (kp)
	4,4	4,5	4,5
	4,5	4,5	4,9
	4,2	4,5	4,4
	4,8	4,0	4,2
	4,4	4,8	4,7
	4,2	4,9	4,6
	4,1	4,1	4,3
	4,4	4,2	4,5
	4,5	4,3	4,8
	4,5	4,8	4,5
	4,6	4,9	4,3
	4,4	4,0	4,2
	4,5	4,3	4,2
	4,8	4,7	4,5
	4,2	4,7	4,1
	4,4	4,5	4,1
	4,3	4,3	4,7
	4,5	4,4	4,9
	4,2	4,2	4,9
	4,6	4,4	4,1
Promedio	4,425	4,450	4,470
Varianza	0,037	0,079	0,078
DS	0,192	0,282	0,279
CV%	4,330	6,335	6,248

Fuente: Propia

D i a z e p a m 1 0 m g	DZPR	DZPM1	DZPM2
	Dureza (kp)	Dureza (kp)	Dureza (kp)
	5,5	5,6	5,2
	5,9	5,2	5,2
	5,4	5,5	5,4
	5,2	5,3	5,3
	5,7	5,5	5,5
	5,6	5,2	5,7
	5,3	5,8	5,7
	5,5	5,5	5,3
	5,8	5,4	5,0
	5,5	5,6	5,9
	5,3	5,5	5,8
	5,2	5,5	5,3
	5,2	5,4	5,2
	5,5	5,1	5,1
	5,1	5,2	5,9
	5,1	5,4	5,8
	5,7	5,8	5,0
	5,9	5,2	5,5
	5,9	5,5	5,5
	5,1	5,4	5,5
Promedio	5,470	5,430	5,440
Varianza	0,078	0,037	0,083
DS	0,279	0,192	0,287
CV%	5,106	3,540	5,281

Fuente: Propia

2. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

A l p r a z o l a m 0,5 mg	APZR	APZM1	APZM2
	% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.
	101	106	102
	104	101	101
	101	100	99
	100	102	103
	105	105	100
	99	100	103
Promedio	101,667	102,333	101,333
Varianza	5,467	6,667	2,667
DS	2,338	2,582	1,633
CV%	2,300	2,523	1,612
C l o n a z e p a m 0,5 mg	CZPR	CZPM1	CZPM2
	% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.
	98	101	99
	101	99	100
	99	100	98
	100	99	99
	98	100	101
	100	98	99
Promedio	99,333	99,500	99,333
Varianza	1,467	1,100	1,067
DS	1,211	1,049	1,033
CV%	1,219	1,054	1,040
D i a z e p a m 10 mg	DZPR	DZPM1	DZPM2
	% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.
	98	95	101
	96	97	101
	97	98	99
	91	98	104
	93	96	100
	92	99	101
Promedio	94,500	97,167	101,000
Varianza	8,300	2,167	2,800
DS	2,881	1,472	1,673
CV%	3,049	1,515	1,657

Fuente: Propia

3. UNIFORMIDAD DE PESO

A l p r a z o l a m 0,5 mg	APZR	APZM1	APZM2	C L O N A Z E P A M 0,5 mg	CZPR	CZPM1	CZPM2	D I A Z E P A M 10 mg	DZPR	DZPM1	DZPM2
	PESO (mg)	PESO (mg)	PESO (mg)		PESO (mg)	PESO (mg)	PESO (mg)		PESO (mg)	PESO (mg)	PESO (mg)
	143,6	144,5	143,6		86,8	88,3	90,8		151,8	151,2	152,7
	144,8	145,6	145,9		87,7	91,0	89,3		152,6	152,6	149,8
	143,4	145,9	144,5		91,4	92,6	89,3		149,5	152,8	153,4
	145,9	143,8	146,2		90,3	90,3	90,9		149,9	153,9	152,9
	145,7	144,7	144,4		91,1	89,4	90,3		154,6	153,4	153,4
	144,8	145,1	145,7		89,3	87,8	89,5		153,1	152,7	152,7
	146,2	143,6	143,1		89,9	89,3	89,9		153,2	152,4	153,5
	146,5	145,2	145,6		90,3	90,2	91,1		152,6	150,9	152,4
	145,9	142,9	145,8		89,5	88,8	91,4		149,6	153,5	150,8
	144,6	144,6	144,2		91,6	91,2	90,8		153,6	154,9	154,1
Promedio	145,140	144,590	144,900	Promedio	89,790	89,890	90,330	Promedio	152,050	152,830	152,570
Varianza	1,152	0,872	1,162	Varianza	0,017	0,016	0,009	Varianza	3,236	1,427	1,729
DS	1,073	0,934	1,078	DS	1,555	1,462	0,782	DS	1,799	1,194	1,315
CV%	0,739%	0,646%	0,744%	CV%	1,731%	1,626%	0,866%	CV%	1,183%	0,782%	0,862%

4. DOSAJE Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

	APZR	APZM1	APZM2		CZPR	CZPM1	CZPM2		DZPR	DZPM1	DZPM2
	% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.		% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.		% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.
A l p r a z o l a m 0,5 mg	100,6	99,6	100,6	C l o n a z e p a m 0,5 mg	102,3	100,6	99,8	D i a z e p a m 10 mg	101,2	100,4	99,8
	100,2	99,8	100,5		101,9	100,1	100,2		100,4	100,1	99,5
	99,8	99,4	101,3		102,4	100,4	99,6		100,9	99,2	100,5
	100,9	100,5	101,3		101,6	99,4	99,8		101,3	100,3	100,1
	100,3	100,1	100,9		101,9	100,5	100,1		100,5	99,5	100,6
	100,5	99,4	100,5		102,1	99,6	99,6		101,6	99,8	100,3
	99,9	100,2	100,4		101,5	100,2	99,9		101,2	100,2	99,9
	100,4	100,9	101,1		101,7	99,9	100,4		100,7	100,1	100
	100,1	100,5	100,2		101,6	100,2	99,6		100,9	99,7	100,5
	101,2	100,6	100,6		101,1	100,4	99,7		101,1	99,7	99,8
Promedio	100,390	100,100	100,740	Promedio	101,810	100,130	99,870	Promedio	100,980	99,900	100,100
Varianza	0,188	0,282	0,149	Varianza	0,154	0,153	0,078	Varianza	0,140	0,147	0,133
DS	0,433	0,531	0,386	DS	0,393	0,392	0,279	DS	0,374	0,383	0,365
CV%	0,432	0,531	0,384	CV%	0,386	0,391	0,279	CV%	0,370	0,383	0,365

CÁLCULOS DE VALOR DE ACEPTACIÓN (AV)

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Cálculos alprazolam 0,5 mg		
APZR	$AV = 98,5 - 100,39 + (2,4 \times 0,43) = 2,93$	Cumple
APZM1	$AV = 98,5 - 100,10 + (2,4 \times 0,53) = 2,87$	Cumple
APZM2	$AV = 98,5 - 100,74 + (2,4 \times 0,39) = 3,17$	Cumple
Cálculos clonazepam 0,5 mg		
CZPR	$AV = 98,5 - 101,81 + (2,4 \times 0,39) = 4,25$	Cumple
CZPM1	$AV = 98,5 - 100,13 + (2,4 \times 0,39) = 2,57$	Cumple
CZPM2	$AV = 98,5 - 99,87 + (2,4 \times 0,28) = 0,08$	Cumple
Cálculos diazepam 10 mg		
DZPR	$AV = 98,5 - 100,98 + (2,4 \times 0,37) = 3,38$	Cumple
DZPM1	$AV = 98,5 - 99,90 + (2,4 \times 0,38) = 2,32$	Cumple
DZPM2	$AV = 98,5 - 100,10 + (2,4 \times 0,37) = 2,48$	Cumple

Fuente: Propia

5. DESINTEGRACIÓN

A l p r a z o l a m 0,5 mg	APZR	APZM1	APZM2	C l o n a z e p a m 0,5 mg	CZPR	CZPM1	CZPM2	D i a z e p a m 10 mg	DZPR	DZPM1	DZPM2
	Tiempo(seg)	Tiempo(seg)	Tiempo(seg)		Tiempo(seg)	Tiempo(seg)	Tiempo(seg)		Tiempo(seg)	Tiempo(seg)	Tiempo(seg)
	5,4	5,4	5,7		5,2	5,6	5,8		5,2	5,8	5,6
	5,5	5,6	5,7		5,2	5,6	5,7		5,3	5,6	5,7
	5,6	5,4	5,8		5,2	5,5	5,9		5,2	5,4	5,6
	5,5	5,6	5,7		5,2	5,5	5,8		5,4	5,6	5,5
	5,5	5,4	5,6		5,4	5,5	5,9		5,4	5,6	5,6
	5,4	5,4	5,7		5,4	5,5	5,6		5,2	5,6	5,6
Promedio	5,483	5,467	5,700	Promedio	5,267	5,533	5,783	Promedio	5,283	5,600	5,600
Varianza	0,006	0,011	0,004	Varianza	0,011	0,003	0,014	Varianza	0,010	0,016	0,004
DS	0,075	0,103	0,063	DS	0,103	0,052	0,117	DS	0,098	0,126	0,063
CV%	1,373	1,889	1,110	CV%	1,961	0,933	2,021	CV%	1,861	2,259	1,129

Fuente: Propia